دانيا مصطفى الهنداوي
إجازة في الصيدلة و الكيمياء الصيدلية
دبلوم في الكيمياء الحيوية السريرية

# الأهمية السريرية لبعض البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي كمعالم لمعدل الرشح الكبيبي

# The clinical significance of some novel low molecular weight proteins as markers for GFR

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الكيمياء الحيوية السريرية

إشراف
الأســــتاذ الدكتور
أميل شاهين

مشاركة
الأســــتاذة الدكتورة
سحر الفاهوم

كلية الصيدلة – جامعة دمشق

2009 م – 1430 هـ

# كلمة الشكر

- **أحمد الله** وأشكره على مزيد نعمه وفضل عطاياه وأرجو أن يكون هذا العمل وسائر عملي خالصاً متقبلاً .

- الشكر الجزيل **لكلية الصيدلة** ممثلة بعميدها **الأستاذ الدكتور أنطون لحام** ونائب العميد للشؤون الإدارية **الأستاذ الدكتور عامر زمريق** ونائب العميد للشؤون العلمية **الأستاذ الدكتور خليل القوتلي** .

- كل الشكر والامتنان لأساتذتي في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة لما قدموه لي من دعم ورعاية أثناء الدراسات العليا ممثلين برئيس القسم **الأستاذ الدكتور عبده عطايا**

- لنا الشرف باستضافته في كلية الصيدلة وله مني كل امتنان على مساندته ودعمه وعدم ادخاره جهداً في مساعدتي طيلة فترة البحث وله الشكر الجزيل على تفضله بالمشاركة في لجنة الحكم.

**أ . د . محمد عماد عثمان**

- قدمت لنا الكثير علماً و عوناً وما زالت فلها خالص الامتنان، ولها الشكر الجزيل لتفضلها بالمشاركة في لجنة الحكم ، وأتقدم لأستاذتي في الدراسة بأسمى باقات الاحترام.

**للأستاذة الدكتورة فايزة القبيلي**

- كان أباً قبل أن يكون أستاذاً مشرفاً و لا يسعني القول إلا أن اقول سلمت يداك عندما كنت تعاتبني في تقصيري و تقودني نحو النجاح ، **أستاذي أ.د. أميل شاهين**

- قدوتي المثلى ، منها تعلمت أن النجاح يسبق الاجتهاد فقط في قواميس أواخر الكلمات ، لها مني كل الشكرو الود و التقدير ، **أستاذتي أ.د. سحر الفاهوم**

- الشكر الجزيل **للأستاذ الدكتور عمارناصر آغا** على توجيهاته الإحصائية القيمة .

- كل الشكر لمشفى الأسد الجامعي ممثلا **بالأستاذ الدكتور طريف العيطة** .

- كل الشكر لشعب الأمراض الداخلية في مشفى الأسد الجامعي ممثلة بالمشرفين وطلاب الدراسات العليا والممرضات .و أخص منهم بالذكر الدكتورة **وسام الشلق** و الدكتورة **ديمة الحلبي** .

- كل الامتنان للدكتورة **هناء المسالمة** التي كانت عوناً لي في المعلومات الطبية طيلة فترة البحث

- كل الشكر لمخبر مشفى الأسد الجامعي ممثلاً **بالأستاذة الدكتورة فوزة منعم** التي طالما كان لها فضلٌ كبير لا أنساه أستاذة و مربية و أم و لها كل الاحترام .
- وكل الشكر للعاملين في المخبر من أطباء و مخبريين وعاملين و خاصة **مها اسكاف** و **عايدة شتيوي** و **هيام الرفاعي**.
- أشكر الدكتور **سامر محمود** على مساعدته الدائمة .
- كل الامتنان للدكتورة **زكية الحارث** أختاً و زميلة على مساعدتها في إنجاز هذا البحث في جميع مراحله..
- بطاقة امتنان و عرفان **للأستاذة الدكتورة غادة الأخرس** التي طالما وجدتها إلى جانبي.

# الإهداء

- إلى يديه و مبضعه و روح طالما وضعها على الأكف لأجلي ... أسوتي و عزي.

**والدي**

- إلى لحني المقدس إلى أنشودة الطبيعة منذ الأزل ،هي ترنيمة الوجود و لها حنين الحنايا

**والدتي**

- إلى صفا الروح و بيان الحنان و نور حياتي و حلا أيامي

**أخواتي (صفا و بيان و نور و حلا)**

- إلى الود و الوفاء و ربيع الحياة ، صديقي و رفيق دربي

**زوجي عبد الجبار**

- إلى كل الحب الذي لا يمكن أن يتقاسمه سوى أم و ابنها

**إبني رشاد**

- بهم أشد أزري و معهم تحلو الحياة

**أقربائي**

- القلب الكبير و بيت الحنان

**الخالة مريم و آمنة الجندلي**

- أحلى اللحظات و أغلى الذكريات

**أصدقائي**

إلى فضله الكبير الذي لن أنساه أبدا

**أ.د. محمد عماد عثمان**

# المحتوى

## القسم النظري

**<u>الفصل الأول :</u> بنية الكلية ووظيفتها**



**<u>الفصل الثاني :</u> الأمراض الكلوية ، تشخيصها ،و تدبيرها**

## ثانياً : المتلازمات الكلوية



## الفصل الثالث : معدل الرشح الكبيبي ( GFR )

**<u>الفصل الرابع:</u> واصمات حديثة لمعدل الرشح الكبيبي .**



# القسم العملي

# القسم النظري

# الهدف من البحث

تعدّ الإصابة بالداء الكلوي خطراً يهدد جمهرة كبيرة من المرضى و الأسوياء، كمرضى الاضطرابات الصماوية ( و منها الداء السكري) ،و أمراض المفاصل (SLE و الداء النشواني ) ،و مرضى ارتفاع الضغط الشرياني الأساسي، و الكبار في السن، و سواهم من متناولي الأدوية السامة كلوياً و المعرضين للمعادن الثقيلة. . . الخ. إذ تشكل نسبة الوفيات ما بين (17 – 46 % ) [3] بعد ( 5 – 3 ) سنوات من الإصابة بالمرض حسب شدة و مدة الإصابة .

لذا كانت الحاجة ملحّة للبحث عن طرق أحدث للكشف الأسرع و الأبسط و الأدق ، للداء الكلوي في مراحله الباكرة ، درءاً لترقي المرض باتّخاذ الإجراءات العلاجية المناسبة .

ويعد قياس معدّل الرشح الكبيبي GFR الاختبار الأفضل حتى الآن لتقييم وظيفة الكلية، و تجرى تقييمه بعدّة واصمات خارجية و داخلية المنشأ .

و لا يزال الكرياتينين الواصم الأكثر استخداماً لتقييم معدّل الرشح الكبيبي نظراً لسهولة مقايسته و انخفاض تكلفتها ، إلا أنه يفتقد للدقة لانخفاض حساسيته في المراحل الباكرة من المرض ، حيث تبقى قيمه المصلية طبيعية حتى تفقد الكلية حوالي 50% من وظيفتها .

و تتوجه الأنظار في الأدب الطبي الحديث نحو البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي كواصمات رائدة لمعدّل الرشح الكبيبي و كان الهدف من بحثنا دراسة الأهمية السريرية لبعض هذه البروتينات كمعالم ( واصمات) لـ GFR ، و هي Cystatin C , Beta-trace protein (Btp) . لتقييم وظيفة الكلية (و خاصة في الكشف الباكر للداء الكلوي ) عند ذوي الخطورة العالية للداء الكلوي ، و مقارنة دور هذه الواصمات بالواصم التقليدي المعتمد ( الكرياتينين ) في إطار وضع لبنة جديدة نحو الاختبار الأمثل للوظيفة الكلوية.

# الفصل الأول

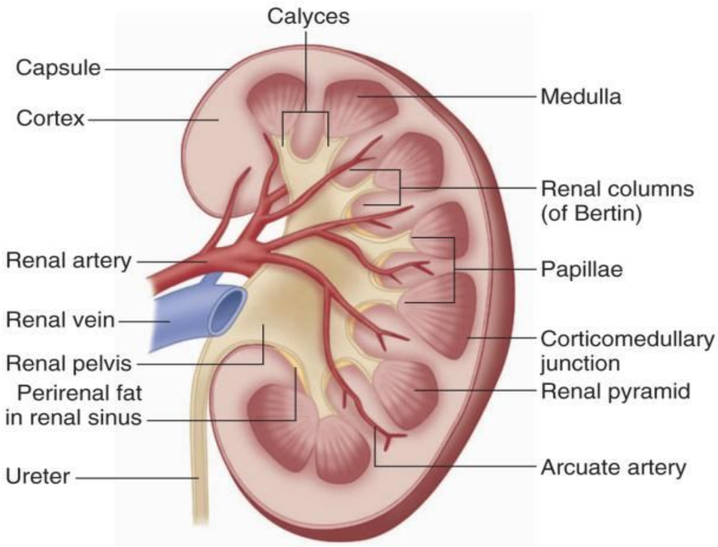
# بنية الكلية ووظيفتها

# بنية الكلية ووظيفتها
# Structure and function of the kidney

## 1. البنية [1، 2] :

### 1-1 التشريح العياني للكلية GROSS ANATOMY

تشكل الكليتان لدى الإنسان عضوين بشكل حبة الفاصولياء ، تقعان في الحيز خلف الصفاق **Retro peritoneal space** على جانبي العمود الفقري ،وتمتدان من الفقرة الصدرية الثانية عشرة **12th Thoracic vertebra** ، إلى الفقرة القطنية الثالثة **lumbar vertebra 3rd**.وتكون الكلية اليمنى عادةً أخفض قليلاً بالنسبة لليسرى بسبب توضع الكبد، تزن الكلية عند البالغ حوالي ( **115 _ 170**) **g** وتقيس (**11x6x 2.5**) سم [3]




الشكل **1** مقطع طولي في الكلية

يظهر المقطع الطولي في الكلية منطقتين متميزتين ( الشكل **1**):

**a** - المنطقة الخارجية : تدعى بالقشرة **cortex** تبلغ سماكتها حوالي **1** سم، لونها بني محمر.

**b** - المنطقة الداخلية : تدعى باللب **Medulla** وتحتوي (**10 – 18**) بنية مخروطية تدعى الأهرامات **pyramids** [3].

تتوضع قاعدة كل هرم عند الاتصال القشري اللبي، وتمتد القمة باتجاه حويضة الكلية **Renal Pelvis** مشكلة حليمة **Papilla** ، وتحاط كل حليمة بكؤيس صغير **calyx**.

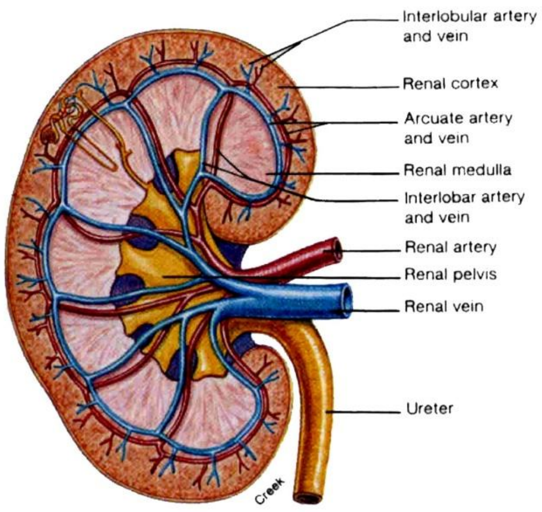
تجتمع هذه الكؤيسات **Calyces** لتؤلف **2** إلى **3** كؤيسات كبيرة رئيسية مشكلة الحويضة الكلوية [3].

وبالتالي حسب الترتيب التشريحي السابق، ينزح البول المتشكل في الوحدة الهرمية عبر الحليمات فالكؤيسات الفرعية ضمن الكؤيس الرئيسي، ومن ثم الحويضة إلى الحالب **Ureter** ، فالمثانة **Bladder** ليُطرح خارج الجسم.

## 2-1 التروية الدموية للكلية [3,1] VASCULATURE

يصل الدم إلى كل كلية عبر شريان كلوي **Renal Artery** يتفرع من الأبهر، ويدخل إلى السرة الكلوية، ثم يتفرع إلى فرعين علوي وسفلي، يتفرعان بدورهما إلى شرايين داخل فصية **Inter Lobar Arteries** (شكل **2**)

تسير نحو القشر الكلوي ، وتتفرع إلى الشرايين المقوسة **Arcuate**، والتي تتفرع بدورها الى الشرايين داخل الفصيصات **Interlobular Arteries** .




شكل **2** التروية الدموية للكلية

تنشأ عن هذه الأخيرة شريّنات واردة **Afferent arteriole**، وكل شريّن وارد يتفرّع ليعطي شبكة وعائية متخصصة بدرجة عالية تدعى بالكبيبة **Glomerulus** ومن ثم تعود الشرّينات لتندمج مشكلة الشرّين الصادر عن الكبيبة **Efferent Arteriole**، والذي يشكل شبكة من الأوعية تحيط بالبنى الأنبوبية الشكل[3] وتدعى بالأوعية المستقيمة **Vasa recta**.

تضم البنى الأنبوبية الشكل : النبيب المعوج الداني، و النبيب المعوج القاصي، وعروة هنلي، والقناة الجامعة. وتشكل هذه البنى مع الكبيبة الوحدة الوظيفية في الكلية وتدعى بالكليون.

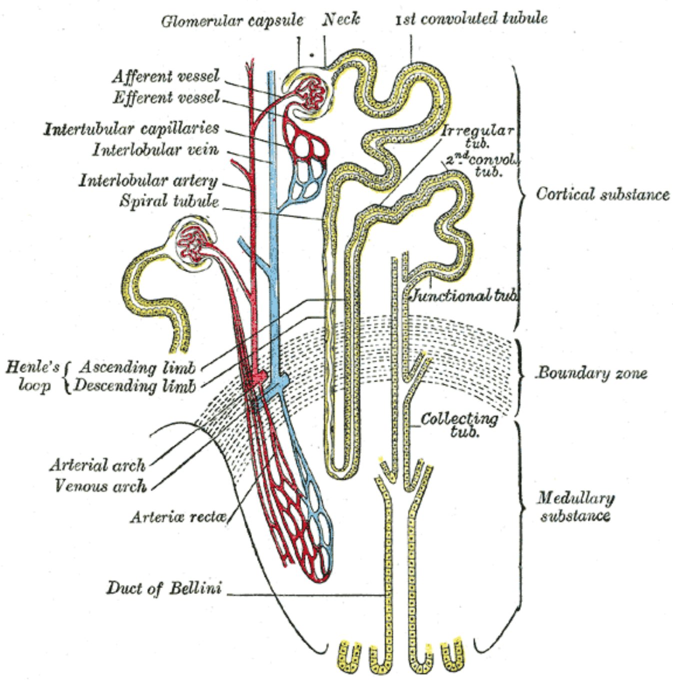
وتقوم الأوعية المستقيمة بتزويد هذه البنى بالأوكسجين والمواد الغذائية وإزالة الشوارد والجزئيات والماء . وأخيراً يندمج الشُريّن الصادر مع الوُريّدات الكلوية ليشكل الأوردة الكلوية داخل فصيصية منتهية بالوريد الكلوي **Renal vein** الذي يصب في الوريد الأجوف السفلي **Enferior vena cava**.

## 3-1 الكليون (3,2) The Nephron

هو الوحدة الوظيفية في الكلية ، وتضم الكلية حوالي (**1-4**) مليون كليون [2] .

ويتألف الكليون من : كبيبة ، نبيب معوج دان، عروة هنلي، نبيب معوج قاص .

### 1-3-1. الكبيبات GLOMERULI :




الشكل 3 الكليون

وتسمى تشريحياً الجسيمات الكلوية **Renal Corpuscles** . والكبيبة هي شبكة وعائية متخصصة تنشأ من وعاء شعري واحد (الشرين الوارد ) يتفرع إلى عدد من العرى الكبيبية . وتغلف هذه الكبيبة بنية ظهارية جدارية **Parietal Epithelium** تدعى محفظة بومان **Bowman's Capsule** وتتألف بنية العرى الوعائية من عدة أنماط من الخلايا، وهي من الداخل الى الخارج : خلايا بطانية – غشاء قاعدي متخصص – خلايا ظهارية وتشكل هذه البنية ما يدعى بحاجز الترشيح، بالإضافة لخلايا مسراقية **Mesangial Cells** تدعم هذه البنية هيكلياً ووظيفياً [2] .

#### a. الخلايا البطانية: *Endothelial cells*

تبطن لمعة الوعاء الشعري الكبيبي، وتشكل خط الدفاع الأول الذي يمنع مرور محتويات الدم من اللمعة الشعرية إلى الحيز البولي **Urinary Space**، ويدعى هذا الحيز أيضاً **Capsular or Bowman's space**

وهو المسافة بين خلايا الظهارة الوعائية للوعاء الشعري وخلايا الظهارة الجدارية ( لمحفظة بومان ) – حيث يتلقى هذا الحيز الرشاحة الكبيبية التي تغادر المحفظة عند القطب البولي للكبيبة وتدخل النبيب الداني – وللخلايا البطانية شحنة سلبية تساهم في الخواص الانتقائية عبر الحاجز الإرتشاحي (2) .

**b. *الغشاء القاعدي* (G B M) *Glumerular basement membrane***

يشكل الغشاء القاعدي طبقة من الهلام المائي سماكته(0.1 m ) (2)

ويتألف من ثلاث طبقات متميزة :

- الصفيحة الداخلية **Lamina rara interna**
- الصفيحة الكثيفة **Lamina densa**
- الصفيحة الخارجية **Lamina rara externa**

تتكون الصفيحة الكثيفة من شبكة من الألياف (غالباً ألياف الكولاجين نمط IV ) و اللامينين **Laminin** مغمورة في مطرس هلامي **Gelly Matrix** من بروتيوغليكان سلفات الهيباران **heparan sulfate proteoglycan** (2).

أما الصفيحتين الداخلية والخارجية فتتكونان من بروتينات سكرية ذات شحنة إجمالية سلبية تعود غالباً لوجود سلفات الهيباران (2).

يشكل هذا الغشاء حاجزاً رئيسياً لرشح الجزيئات الكبرية **Macro Molecules** وتعود خاصية الرشح الانتقائية إلى حجم ثقوب الغشاء ( **size selective** ) والشحنة الإجمالية السالبة له(**charge selective**) فالجزئيات منخفضة الوزن الجزيئي ( أصغر من **60** كيلو دالتون ) ذات الشحنة الموجبة تعبر بحرية وسهولة عبر الغشاء.

**c. *الخلايا الظهارية* : *Epithelial cells***

تدعى أيضاً بالخلايا القدمية **podocyte** ،حيث تملك هذه الخلايا زوائد قدمية ممتدة بتماس مباشر مع الصفيحة الخارجية للغشاء القاعدي من جهة ،ومن جهة أخرى تجتمع امتدادات الخلايا المتجاورة لتشكّل فيما بينها شقوق وفجوات الرشح. وتدعى باسم منحدر الرشح **Filtration slit**.

وتملك الخلايا القدمية شحنة سلبية على سطحها بسبب وجود البروتينات السيالية (اللعابية) **sialoproteins** وبالتالي تساهم في حاجز الرشح أيضاً **(2)**.

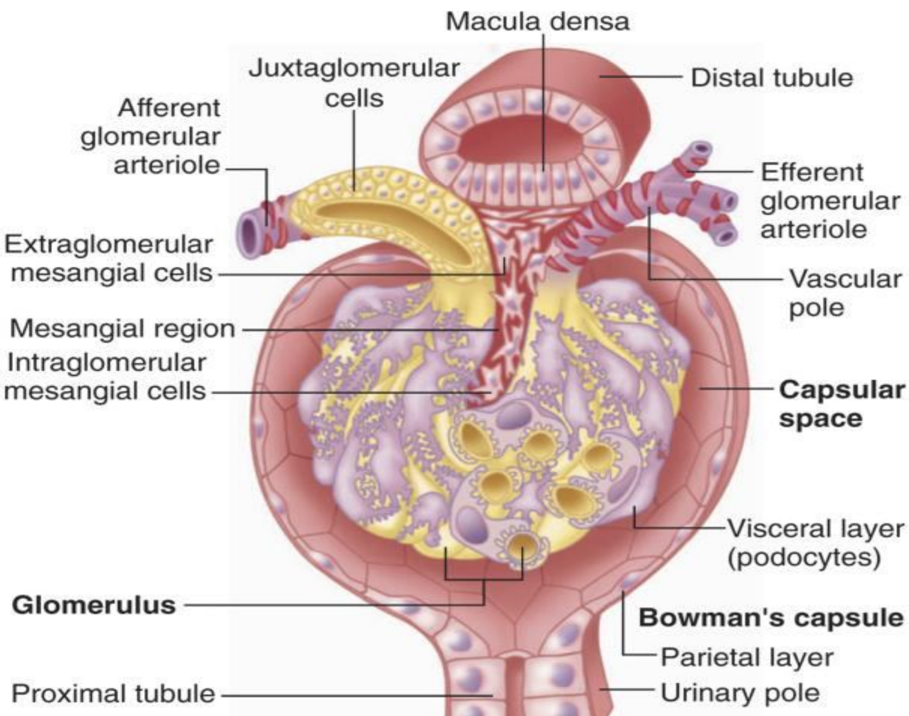
**ملاحظة :** لقد اتهمت أذية وغياب الخلايا القدمية في إمراضيات العديد من الآفات الكبيبية غير الالتهابية مثل اعتلال الكلية السكري **(2)**.

إن البنية السابقة غير نفوذه نسبياً لمعظم البروتينات الأعلى وزناً جزئياً من الألبومين (69KDa)، ويتحدد مرور الجزئيات عبرها حسب حجم الجزئية ومظهرها وشحنتها الإجمالية.

♦ ***الخلايا المسراقية The mesangial cells:***

تتواجد هذه الخلايا بين وضمن العرى الشعرية معلقةً في مطرس تقوم هي بصنعه ولها عدة وظائف هامة :

1. تملك الخلايا المسراقية القدرة على بلعمة وقبط المعقدات المناعية الطبيعية والمرضية منها، والتي يمكن أن تحرّض التهاب كبب الكلية **glomerulonephritis** إذ أن هذ الخلايا تتسلل عن طريق الحركة المتحولية عبر الأوعية الدموية واللمفاوية.
2. تملك الخاصية القلوصية **Contractility** وذلك لوجود خيوط عضلية **Myofilaments**. ويتم ذلك استجابة لعدد من المنبهات مثل **Angiotensin II** والهرمون المضاد للإدرار(**ADH**)، ويؤثر تقلص هذه الخلايا على معدل الرشح الكبيبي ، وذلك بإنقاص سطح الرشح المتوفر.
3. الدعم البنيوي **Structural Support** للكبيبة (2)




الشكل **4** مقطع طولي في الكبيبة

## 2-3-1 النبيب الداني Proximal tubule

يبدأ عند القطب البولي للكبيبة (الشكل 3)، ويتألف من قسم أول يتوضع ضمن القشر وهو القسم المعوج الداني (pars convoluta) وقسم ثاني وهو القسم المستقيم من الأنبوب الداني (pars recta) [3] ويتوضع في الشعاع اللبّي medullary rays في الأهرامات الكلوية.

ويدخل اللب بقسم ثالث لتسليم السائل إلى عروة هنلي . وتختلف هذه الأقسام الثلاثة من حيث:

- شكل الخلايا فيها.
- وظيفة هذه الخلايا.

يعد النبيب المعوج الداني الجزء الأكثر فعالية في النفرون إذ تبطن لمعة النبيب خلايا ظهارية مكعبة الشكل Cuboidal cells أو عمودية منخفضة (low columnar) لها حافة فرشاتية Brush Border باتجاه لمعة الأنبوب تحمل العديد من الزغيبات – Micro villi، مما يزيد من المساحة السطحية للمعة النبيب وبالتالي مساحة عودة الامتصاص للسائل النبيبي، إذ يبلغ متوسط مساحة الارتشاح للكبيبة الواحدة $0.136m^2$ [3]، ولها هيولى أليفة للحمض acidophilic cytoplasm لوجود متقدرات Mitochondria طويلة فيها[2].

## 3-3-1 عروة هنلي The Loop of Henle

وهي القسم المستقيم من الكليون و المتوضع ضمن اللب

ونميز فيه طرفين :

- **الطرف النازل**: Descending limb

يبدأ عند الاتصال القشري اللبي وتكون بدايته ثخينة ونهايته دقيقة (رفيعة ) وعميقة . تدور في اللب بشكل دبوس الشعر لتشكل بعد إذٍ طرفاً صاعداً.

- **الطرف الصاعد** : Ascending limb

دقيق (رفيع) في بدايته ينتهي بجزء قشري ثخين (TAL) Thick ascending limb يتصل في نهايته بالنبيب المعوج القاصي، كما هو مبين في الشكل 3 .

ملاحظة : إن الطرف الرفيع العميق لا يشاهد في الكليونات القصيرة، حيث أن هناك نوعين من الكليونات قصيرة وطويلة ) [3] . إن الخلايا البطانية للطرف النازل والصاعد الدقيق متشابهه شكلاً (ذات حافة فرشاتية ) لكنها مختلفة تماماً بالوظيفة [3] فالوظيفة الأساسية لعروة هنلي هي احتباس الماء Water retention، حيث أن الطرف النازل الدقيق نفوذ بحرية للماء [2].

يوجد في الطرف الصاعد الثخين القشري وبالتحديد في منطقة اتصاله بالنبيب المعوج القاصي ( حيث يصبح النبيب المعوج القاصي مجاوراً للكبيبة والشرين الصادر ) تجمع من خلايا متخصصة جداً تدعى بالبقعة الكثيفة **Macula densa**

## 4-3- 1 النبيب المعوج القاصي [2] Distal Convoluted Tubule

وهو قسم غير نفوذ للماء يمتد ابتداءً من البقعة الكثيفة حتى بداية القناة الجامعة، ويتألف من ثلاث قطع متمايزة من حيث الشكل والوظيفة ،ولكل منها فعالية (Na,K-ATPase) ويتخللها نمط آخر من الخلايا تمتلك فعالية Carbonic anhydrase. يتم امتصاص Nacl في جميع القطع بينما يتم إفراز البوتاسيوم فقط في القطعة الأولى ، ويتم إفراز الهيدروجين في القطعتين الأخيرتين.

## 5-3-1 القناة الجامعة [2] COLLECTING DUCT

تنشأ من اجتماع نهايات عدة نبيبات قاصية حيث تبدأ القناة الجامعة في القشرة ثم تنزل خلال اللب إلى قمة الحليمة حيث يشكل اجتماع القنوات الجامعة قناة بيليني (Duct Of Bellini ) التي تصب أخيراً في كؤيسات الكلية.

وتقسم كل قناة جامعة تشريحياً على ثلاث قطع : قشرية ، ولبية داخلية ، ولبية خارجية ويلاحظ هناك تغاير خلوي **Cellular Heterogenicity** على طول القناة الجامعة.

## 6-3-1 الجهازالمجاورللكبيبات: [2] (JGA)

## JUXTE GLOMERALAR APPARATUS

يقع عند القطب الوعائي **Vascular Pole** للكبيبة في منطقة اتصال الطرف الصاعد من عروة هنلي بالنبيب المعوج القاصي ، ويتشكل بواسطة أربعة بنى :

1. البقعة الكثيفة : خلايا نبيبية متحورة على شكل لويحات من ضمن خلايا **TAL** القشرية و بتماس مع الخلايا المسراقية خارج الكبيبة .
2. الشرين الوارد : وفيه خلايا عضلية ملساء محببة مليئة بمادة الرينين ومعصبة بألياف عصبية ودية.
3. الشرين الصادر .
4. الخلايا المسراقية خارج الكبيبة **Extra Glomerular Mesangium**

يلعب هذا الجهاز دوراً هاماً في المحافظة على ضغط الدم الشرياني من خلال تنظيم حجم الدم الدوراني و تركيز الصوديوم، فالرينين **Renin** هو أنزيم ذو فعالية حالّة للبروتين يتحرر استجابة لانخفاض ضغط الدم الشرياني بتواسط بروستاغلاندينات ويقوم الرينين بشطر بروتين الأنجيوتنسينوجين **angiotensinogen**

وتحويله إلى أنجيوتنسين **I** (**Angiotensin-I**) الذي يقلب في الرئة إلى أنجيوتنسين **II** (**ANGIOTENSIN-II**) وهو الشكل الأكثر فعالية ، والذي يملك فعالية :

- وعائية مقبضة.
- في تنبيه تحرر الألدوستيرون الحابس للصوديوم.
- في تنبيه تحرر الـ **ADH** وزيادة عود امتصاص الصوديوم في مستوى النبيب القاصي . فيؤدي ذلك بالنتيجة إلى رفع مستوى الضغط الشرياني.
-

## 7-3-1 الخلال الكلوي RENAL INTERSTITIUM

هو نسيج منتشر في الفراغات بين النبيبات (**9-7%** حجماً) في منطقة القشر الكلوي ، ويتكون القسم الأكبر من الخلال من سوائل نبيبية معاد امتصاصها في طريقها إلى الشعيرات ، ويتألف هذا النسيج من عناصر خلوية متنوعة معظمها أرومات ليفية وعدد قليل من الخلايا الشبيهة بالخلايا اللمفاوية ، إضافة إلى خلايا متخصصة كالخلايا الحاملة للشحوم **Lipid Laden Intertital** والتي تصطف إلى جانب عرى هنلي. ويكون الحيز خارج الخلوي غني ببروتينات سكرية مماهة بشكل كبير وذات فعالية حلولية عالية مما يساعد في المحافظة على المدروج الحلولي الضروري لآليات الحلول المسؤولة عن توليد بول عالي التركيز . ويطرأ على الخلال تبدلات هامة عند الإصابة بداء كلوي **مثل** الإرتشاحات الخلوية ، زيادة اصطناع المطرس، تليف الخلال.

## 2. الوظيفة الكلوية [5,4,3]:

تقوم الكلية بالعديد من الوظائف الحيوية في الجسم كالإطراح ،وعود الامتصاص والوظيفة الصماوية ، والاستقلابية . للمحافظة على استتباب الجسم **homeostasis** من خلال ضبط توازن الأيونات والذوائب في الجسم وطرح الفضلات [4,3].

### 1-2 الإطراح وعود الامتصاص ELIMINATION & REABSORPTION

تساهم الكلى في ثباتية وحركية سوائل الجسم عبر إطراح الفائض من الماء، والأيونات **Ions** ، والجزئيات في البول الذي يحتوي أيضاً على السموم، و الأدوية ،ونواتج الإستقلاب كاليوريا والكرياتنين وحمض البول .

حيث تستقبل الكليتين حوالي (**1.2- 1.3**) لتراً من الدم في الدقيقة ، وهذا يعني أن الدم الدوراني في الجسم يمر خلال الكلى كل (**4 - 5**) دقائق ويحمل معه مواد لا عضوية (**$Na^{+}$,$k^{+}$,$so4^{-2}$,$po4^{-3}$,$mg^{+2}$,$co3^{-2}$,$ca^{+2}$,**) ومواد عضوية بكميات مختلفة وكثير منها فائض عن حاجة الجسم وذلك تبعاً للحالة الفيزيائية للجسم [5].

تقوم الكليتان عندئذ بإنتاج الرشاحة الكبيبية المستدقة **Glomerular ultrafiltrate** التي لها تركيب بلازما الدم نفسه مع خلوها من البروتينات وخلايا الدم - إذ أن الجزيئات الكبرية لا تعبر حاجز الترشيح – وتتشكل هذه الرشاحة نتيجة للمحصلة الإجمالية لضغط الرشح الكبيبي **glomerular filtration pressure** في الشعيرات الكبيبية وهو تقريباً **15 mmHg**، حيث يقوم هذا الضغط بتحريك السائل المرتشح عبر الجدار الشعري نصف النفوذ تحت تأثير كل من مدروج التركيز **concentration gradient** للضغط الجرمي الحلولي ( التناضحي ) **osmotic (oncotic) pressure**. والمدروج الهيدروستاتيكي ( السكوني) **hydrostatic pressure**، وبذلك يتحرك السائل عبر الجدار الشعري للعرى الكبيبية نحو حيّز بومان [3].

للإطلاع: يتم حساب الضغط الإجمالي للرشح كما يلي :

- تتألف الكبيبات من شعيرات شريانية ذات ضغط هيدروستاتيكي (ناجم عن الحجم) حوالي (**45 mmHg**) وهو أكبر من ذلك الذي في الشعيرات الدموية الأخرى إذ أن قطر الشرين الوارد أكبر من ذلك الذي للصادر.

- يُعاكّس هذا الضغط بالضغط الجرمي (التناضحي) للبلازما حوالي

( 20mmhg ) من جهة وبالضغط الهيدروستاتيكي للسوائل في محفظة بومان حوالي (10mmhg) من جهة أخرى.

فيكون الفرق بين الضغطين المتعاكسين
45-(20+10)=15mm hg وهو حصيلة ضغط الرشح .[2]

يعبر عن الوظيفة الرشحية للكلية بما يدعى معدّل الرشح الكبيبي
***glomerular filtration rate(GFR)*** الذي يبلغ عند البالغ السليم وسطياً
**120 -125** مل\دقيقة ويعبر هذا الرقم عن رشاحة وسطية تعادل **180** لتر \يوم وعند مرور هذه الرشاحة عبر الأقسام المختلفة للنفرون، يعاد امتصاص الذوائب والماء عبر وبين الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات.
فعندما تقوم الكليتان بترشيح **125** مل/دقيقة يعاد امتصاص **124** مل منها ليطرح **1**مل فقط على شكل بول، ويكون حجم البول المتشكل في **24** ساعة تقريباً **1500** مل . ويتحدد معدل الإطراح الأعظمي للمواد بتركيز المادة في البلازما ومعدل التصفية الكبيبية لها باستثناء بعض المواد التي تفرز عن طريق النبيبات مثل : $H^+$،$K^+$ وبعض الأدوية كالبنسلين والحموض الأمينية (a.a)
**وتوصف هذه المواد بأن لها إفراز نبيبي tubular secretion**[3]

## *عمليات النقل عبر الحاجز الراشح تتم بطرق عدة :*

- عمليات نقل فعّال **active transport** تتطلب طاقة
- عمليات نقل منفعل **possive transport** لا تتطلب طاقة

ويتم النقل الفعال بتواسط مستقبلات **receptors**، ينظم عملها عن طريق فسفرة \أو نزع فسفرة من خلال انزيم **protein kinase** هناك ارتباط وثيق بين عمليات النقل الفعال واستهلاك **ATP** من خلال وجود فعالية أتباز **atpase** مقترنه بهذه المستقبلات[2]، ومن اهم هذه النواقل مضخة الصوديوم والبوتاسيوم وتدعى **Na±K± PUMP** أو **Na±K± ATPASE**
وتتواجد في الجانب الوحشي من غشاء الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات وتقوم بخلق مدروج أيوني **Ionic Gradient** عبر الخلايا الظهارية بضخ الصوديوم داخل الخلايا وندعو هذه العملية بالنقل الفعال الأوّلي **primary** و يحرّض هذا النقل نوعاً آخر يدعى النقل الفعّال الثانوي **secondary**، وهو عبارة عن دخول مادة أخرى بشكل منفعل عبر تأثير مدروج التركيز [5]
مثال : نقل $Na^+$ و$ca^{+2}$ بشكل متعاكس **antiporter**

أما النقل المنفعل فهو حركة الذوائب والجزيئات والماء عبر غشاء الترشيح تحت تأثير ضغط الرشح ومدروج التراكيز على طرفي الغشاء و/ أو مدروج الحلولية للماء ويتم العبور خلاله بحرية عبر ثقوب وقنوات الغشاء أو بتوسط بروتينات ناقلة لكن دون الحاجة للطاقة(5)

إن الرشاحة الكبيبية الناتجة داخل حيز بومان تدعى بالرشاحة المستدقة (الفائقة ) **ultra filtration** ، ويتغير تركيب هذه الرشاحة بشكل كبير بعد مرورها عبر النبيبات عن طريق عمليات الإفراز وعود الامتصاص ، كما هو موضّح في الشكل **5**

- يبدأ الامتصاص في مستوى النبيب الداني وهو متساوي الحلولية **Isoosmotic**، حيث يقل حجم الرشاحة بـ **60**%، ويعاد امتصاص معظم الماء بسبب النفوذية العالية للماء الناتجة عن وجود بروتينات عبر غشائية **Trans membrane Aquaporin (AQP-1)**
- يعاد امتصاص معظم الصوديوم بنسبة **65**% وكذلك يمتص البوتاسيوم والبيكربونات والكلور والكالسيوم والبروتونات بالأضافة للغلوكوز والحموض الأمينية .
- ثم يدخل السائل الطرف النازل من عروة هنلي فيُمتص الماء دون الذوائب الأخرى . حيث أن هذا الطرف نفوذ للماء بشدة لوجود (**AQP-1**) وضعيف النفوذية للذوائب، مما يؤدي إلى تركيز السائل النبيبي. وفي مستوى الطرف الصاعد من عروة هنلي يحدث العكس، إذ تنخفض النفوذية للماء بشدة وتزداد بشدة للذوائب، فتكون عالية للـ $Na^+$ ومتوسطة لليوريا فيعاد امتصاص **25**% من الصوديوم ويتم إفراز اليوريا لنحصل في نهاية عروة هنلي على سائل نبيبي منخفض الحلولية قليلا .(5)
- ويعاد امتصاص **Nacl** في النبيب القاصي مرة أخرى فيتمدد البول، ويتم ذلك في القسم الأول من النبيب القاصي ويعد هذا القسم حساس للمدرات الثيازيدية التي تعمل على تثبيط عود امتصاص **Nacl** فيه.

كما يتم إفراز البوتاسيوم (الذي تم عود امتصاصه في النبيب الداني ) في النبيب القاصي ويستمر على طول الأقنية الجامعة التي تعد الموضع الأهم لإفرازه بواسطة خلايا مختصة تدعى بالخلايا الرئيسية (الأساسية ) **principal cells** وتخضع هذه الخلايا لسيطرة الألدوستيرون الذي ينظم عملها (5)

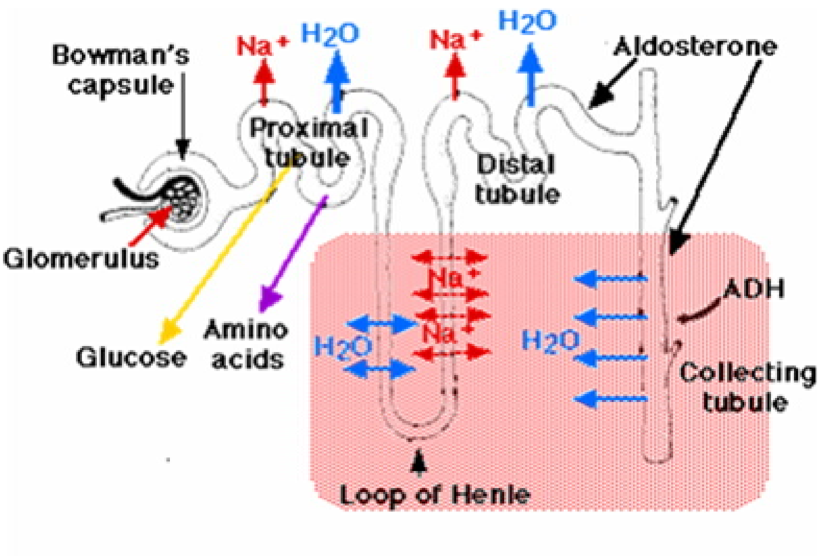
- وتقوم القناة الجامعة بالمرحلة الأخيرة من تحضير البول وذلك :

a) بتكثيفه: عود امتصاص الماء تحت تأثير الهرمون المضاد للإدرار **ADH** فالأقنية الجامعة هي المواضع الأساسية لعمله .

b) تعديل الذوائب : كعود امتصاص الصوديوم والكلور والبيكربونات والماء وإفراز البروتونات والأمونيا ($NH_3$) والبوتاسيوم . ويتم ضبط **pH** البول بإفراز البروتونات $H^+$ [2]

ملاحظة : إن بعضاً من مكونات الرشاحة المستدقة الكبيبية لا تطرح في البول (كالغلوكوز والحموض الامينية ) ،ويعود ذلك لعود امتصاصها بشكل كامل داخل النبيبات ويتم هذا ما لم تزداد مستوياتها في الدم بشكل مرضي .

وتدعى السعة القصوى **Maximum capacity** لعود امتصاص جزيء ما بالعتبة الكلوية **renal threshold**، حيث يبدأ الغلوكوز مثلاً بالظهور في البول عندما ترتفع مستوياته في الدم (كالداء السكري ) وذلك لانشغال مواقع نواقل الغلوكوز عبر النبيبات فلا تعود قادرة على عود امتصاصه فيظهر في البول . [3]




الشكل 5 عود امتصاص الرشاحة الكبيبية في النبيبات

## الوظيفة الصماوية:[3]

تتجلى هذه الوظيفة بعدة وظائف تقوم بها الكلية أهمها :

- الإيرثروبوئتين **erythropoietin**

وهو هرمون بروتيني سكري وزنه الجزيئي **39** ألف دالتون يتم إنتاجه في القشر الكلوي ، يؤدي هذا الهرمون إلى تحريض إنتاج كريات الدم الحمرعبر تأثيره على نقي العظام . ويزداد إنتاج هذا الهرمون في حالات انخفاض تسليم الأوكسجين للنسج .

- تساهم الكلية في استقرار الكالسيوم ليس فقط عبر تنظيم إطراحه بشكل مباشر بل أيضا عبر تأثيرها على إنتاج الهرمون .

إذ يحتاج الفيتامين **D** إلى عمليتي هدركسلة في الجسم ليصبح فعالاً لتنظيم امتصاص الكالسيوم معوياً.بعد إضافة الهيدروكسيل في الكبد على الموضع **25** للجزيء ،

تقوم خلايا الأنبوب القريب في الكلية بإضافة جذر الهيدروكسيل الثاني على المواضع (1 أو 24) ، ويتم تنظيم وتحريض هذه الخطوة بتأثير **PTH** وانخفاض الفسفات.

- تقوم خلايا **JGA** بإنتاج وإفراز الرينين **rennin** ويؤدي الرينين إلى تشكيل مقبض وعائي فعال هو الانجيوتنسين **II** الذي يحرض إفراز الألدوستيرون، حيث يؤدي الألدوستيرون إلى تحريض امتصاص الصوديوم كلوياً وإطراح البوتاسيوم والهيدروجين.
- يتم اصطناع الـ **Prostaglandins** والـ **Thromboxanes** في أجزاء عديدة من الكلية كالبطانة الشريانية وخلايا الظهارة الكبيبية والخلايا المسراقية وذلك اعتباراً من حمض الأراكيدونيك .

## الوظيفة الاستقلابية : (5)

- تساهم الكلية في تعويض عدد من الهرمونات الببتيدية والتي تتضمن معظم الهرمونات النخامية والغلوكاكون والأنسولين ويتم هذا برشح هذه المواد عن طريق الكلية والإستقلاب بواسطة الخلايا النبيبية الكلوية ، وقد يتظاهر نقص استقلاب الكلية للأنسولين المرافق للقصور الكلوي بتطاول تأثير الأنسولين الخارجي **Exogenous Insulin**.

كما يتم تدرك أغلب البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي في الخلايا النبيبية إلى حموض أمينية .

- تعد خلايا النبيب الداني موقعاً لتصنيع الأمونيا **ammoniagenesis** اعتباراً من الغلوتامين ثم ترتبط الأمونيا ببروتون ويشكل أيون الأمونيوم ($NH^{+4}$) وتتعزز هذه العملية في حالات الحُماض **acidosis** .

# الفصل الثاني

# الأمراض الكلوية

# تشخيصها و معالجتها

# الأمراض الكلوية

تعرف الأمراض الكلوية بأنها خللٌ ما يحدث في الوظيفة الكلوية نتيجة لأذية عارضة في الكلية ( كالحصاة الكلوية ) أو ناتجاً ثانوياً لمرض جهازي (كالداء السكري ). [6]
وتكون هذه الأمراض :

- خلقية المنشأ **Congenital** كالتشوهات والكيسات الكلوية
- او مكتسبة **Acquired** كالحصيات الكلوية والأورام **000** إلخ

ويتظاهر المرض الكلوي غالباً بشكل متلازمة :[7]

- إصابة كلوية حادة **Acate renal injury**
- أو مرض كلوي مزمن **Chronic renal disease**

يعود اعتلال الوظيفة الكلوية إلى حدوث خلل في البنية الكلوية [6]
- الكبيبات
- النبيبات
- الخلال الكلوي
- الأوعية الدموية الكلوية

## *أولاً الإعتلالات الكلوية :[6]*

### 1. اعتلال كبيبات الكلى Glomerulonephropathies

إن الشذوذات في وظيفة الكبيبة الكلوية يمكن ان تنجم عن الإضرار بالمكونات الرئيسية للكبيبة :

- الخلايا الظهارية للأوعية الكبيبية ( الخلايا القدمية )
- الغشاء القاعدي **GBM**
- الخلايا البطانية للأوعية الكبيبة
- الخلايا المسراقية

يتم تمييز الإصابة الكبيبية هيستولوجياً عن طريق الخزعة الكلوية ،
وتنتج عن استجابة التهابية **inflammatory respose** غالباً. و يتظاهر المرض سريرياً بوجود :

- بيلة بروتينية
- بيلة دموية
- ارتفاع بالضغط الشرياني
- انخفاض معدل الرشح الكبيبي GFR

تعد هذه الأعراض الأربعة وصفاً نموذجياً للداء الكبيبي المسمى بالمتلازمة الكلوية **nephritic syndrome**[6]

وقد يتظاهر بوجود :

- بيلة بروتينية شديدة ( < 3.5g \ 24hr )
- إنخفاض البومين الدم
- وذمة
- ارتفاع شحوم الدم

وتعد هذه الأعراض وصفاً نموذجياً للداء الكبيبي المسمى بالمتلازمة الكلائية **nephrotic syndrome**[6]

يصنف الداء الكلوي الكبيبي تبعاً للمتلازمات الثلاث :

1- المتلازمة الكلوية
2- المتلازمة الكلائية
3- الداء الكبيبي عديم الأعراض

ويدعى أولياً إن كان ذو منشأ كلوي الأصل فقط ويدعى ثانوياً ،إن كان ناتجاً عن داء جهازي. [8]

## 1.1- المتلازمة الكلوية:[6] Nephrotic syndrome

يعود التهاب كبب الكلية الحاد لآلية التهابية تؤدي لاعتلال في الوظيفة الكلوية لعدة أيام إلى عدة اسابيع ، وقد يبرأ المريض تمامًا وقد يترقى إلى التهاب مزمن .فعندما يكون الالتهاب شديد جداً تفقد الكلية أكثر من 50% من وظيفة الكليونات لمدة تتروح بين أسابيع وشهر.

- تدعى هذه الآلية التهاب كبيبات الكلية الحاد المترقي ، وقد تؤدي بالنتيجة إلى تخريب دائم للكبيبات إن لم تكتشف وتعالج بشكل باكر.
- تؤدي التبدلات الالتهابية المطوّلة إلى التهاب كبيبات الكلية المزمن بالإضافة إلى شذوذات كلوية مستديمة تنتهي بالداء الكلوي في مراحله الأخيرة End Stage Renal Disease ( ESRD ).

## ***الآلية الإمراضية*** (6)

تبعاً للتحليل المصلي **Serolgic Analysis** صنفت الآلية الإمراضية لـ **GN** بثلاث آليات .

**الأولى** : تترسب معقدات مناعية داخل الكبيبات تؤدي للإضرار بها **damage** وتتشكل هذه المعقدات من ارتباط المستضدات بالأضداد داخل الكلية أو في مكان آخر في الجسم ، ثم يتم احتجاز هذه المعقدات الجائلة بالدوران ضمن الغشاء القاعدي **GBM** وذلك في إطار استجابة التهابية تؤدي بالنتيجة إلى اعتلال الوظيفة الكبيبية.

وللمعقدات عدة أشكال (كأضداد الـ **DNA** في الذأب الجهازي **SLE**، وأضداد العامل الممرض، كما في الإصابة العدوائية بالعقديات الحالة للدم – **B** وغيرها .

ويعد النمط الذي يتواسط ترسيب غلوبولينات مناعية كاعتلال الكلية بالـ **IGA** من أهم أسباب **ESRD** وهو النمط الأكثر شيوعاً .

إن الترسيب المناعي في الكبيبة يؤدي لاستجابة التهابية تؤهب إلى حدوث آلية ثانوية للإصابة وتتضمن تفعيل المتممة، وترسيب الفيبرين وتكدّس الصفيحات .

ومع أن تشكيل المعقدات المناعية مجهول السبب إلا أن مصدر المستضدات معلوم غالباً فقد يكون:

**بكتيري** (كالعنقوديات الذهبية )، **فيروسي**{ كالتهاب الكبد( **B , C** ) والفيروسي المضخم للخلايا **CMV** }، أو **فطري** ، أو **طفيلي**.

**الثانية :**

تتضمن ترسيب أضداد للغشاء القاعدي الكبيبي **anti GBM anti bodies**، قد تكون موجهة للكلية فقط وقد تترسب في الرئتين بالإضافة إلى الكلية مؤدية إلى حدوث نزيف رئوي .

وتدعى هذه الحالة بمتلازمة غود باستشر **Good's pasture** .

**الثالثة :**

نوع من التهاب الأوعية الدموية الصغيرة يترافق مع وجود **ANCA** الأضداد الهيولية للعدلات ويدعى بالتهاب كبب الكلية قليل المناعة **Pauci-Immune GN** ويتسبب في مرض كلوي أولي، أو ثانوي دون تواسط الترسيب المناعي المباشر ،كحدوث نخر في الشرينات الكبيبية.

ويحدث ذلك في كثير من الأمراض أشهرها الورام الحبيبي الويغنري Wegenr's granulomatosis.

## 2-1 المتلازمة الكلائية :Nephrotic syndrome[6]

إن ثلث المرضى البالغين الذين يعانون من متلازمة كلائية لديهم داء كلوي جهازي بشكل أساسي كالداء السكري، **SLE**، والداء النشواني **Amyloidosis** .

**والوبائية المسيطرة هي للداء السكري من النمط II**

أما البقية الباقية من المرضى فتعاني من متلازمة كلائية مجهولة السبب .

تأخذ المتلازمة الكلائية أحد أربعة أشكال :

- مرض التبدلات الصغرى **Minimal change disease**
- الاعتلالات الغشائية **membranouse nephropathy**
- تصلب الكبيات البؤري **focal glomerular sclerosis**
- التهاب الكبيات الغشائي التكاثري **membrano proliferative GN**

### 1. مرض التبدلات الصغرى

هو الأكثر شيوعاً ويحدث لدى الأطفال أكثر منه لدى البالغين ، وهو غالباً مجهول السبب .وقد يلي الأخماج التنفسية العلوية فيروسية المنشأ، أو مترافقاً بالأورام كداء هودجكن **Hodgkins disease**، أو استعمال بعض الأدوية كالليثيوم وأملاح الذهب أو كاستجابة تحسسية دوائية كمضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية **NSAIDS**.

### 2. الاعتلالات الغشائية :

وتعد المسبب الأولي للمتلازمة الكلائية عند البالغين ، وهي أدواء مناعية المنشأ تعود إلى ترسيب معقدات مناعية في الجدار الشعري للأوعية الكبيبية ، ويحدث ذلك بشكل ثانوي لعدد من الأمراض :

- مناعية ذاتية **SLE**
- عدوائية ( التهاب شغاف القلب ، الداء الزهري )
- تحسسية دوائية (بنسلامين ، الذهب )

### 3. تصلب الكبيبات البؤري :

يحدث على شكل آفات **Lesions** إما مجهولة السبب، أو ثانوية لحالات معينة كإدمان الهروئين ، والسمنة المرضية ، والإخماج بفيروس الإيذز **HIV**

### 4. التهاب الكبيبات الغشائي التكاثري

ويحدث أيضاً بشكل مجهول السبب أو ثانوي ويشاهد مع ترسب المعقدات المناعية والاعتلال الوعائي الخثاري .

## 1-3 الأمراض الكلائية في سياق أمراض جهازية [6]

### 1-3-1 الداء النشواني:

هو ترسب خارج خلوي للأميلويد **Amyloid** (البروتين الليفي ) في موقع أو أكثر في الجسم مما يؤدي إلى اعتلال كلوي نشواني أوّلي وقد يحدث مترافقاً بورم نقيي متعدد .

الاعتلال النشواني الثانوي يعود لالتهاب مزمن كالتهاب المفاصل الرثياني. وآليته الإمراضية تكمن في امتلاء الكبيبات برواسب لابلورية ( **amorphous diposits**) وقد يترقى المرض إلى **ESRD**

### 1-3-2 الاعتلال الكلوي السكري :

الداء السكري هو السبب الأكثر شيوعاً لحصول **ESRD**. يحمل الداء السكري نمط **I** احتمالية (**30-40%**) لحصول الاعتلال الكلوي بعد **20** سنة من المرض ، أما النمط **II** فتبلغ احتمالية حدوث المرض الكلوي فيه حوالي (**20- 15%**) بعد **20**سنة من الداء السكري ومع ذلك يبقى النمط **II** هو المسيطر وبائياً .

يشاهد لدى المرض المؤهبين لاعتلال كلوي تطور بيلة ألبومينية مجهرية خلال **10–15** سنة وتترقى إلى بيلة بروتينية واضحة بعد بدء المرض **3-7** سنوات

- آليته الأمراضية : تعود إلى عدد من الآفات، لكن الأكثر شيوعاً منها هو التصلب الكبيبي المنتشر حيث تتضخم الكلى نتيجة للضخامة الخلوية والتكاثر الخلوي.
- يرتفع **GFR** عند بداية الاعتلال الكبيبي السكري وعندما يترقى الاعتلال تتطور بيلة بروتينية كبرية ويعود **GFR** طبيعياً ثم يستمر بالتناقص تباعاً .
- يؤدي الداء السكري إلى حدوث أنماط أخرى من الداء الكلوي تتضمن (تنخر حليمي _ داء كلوي خلالي مزمن _ حماض أنبوبي كلوي )

### 1-3-3 الاعتلال الكلوي في سياق الذأب الحمامي الجهازي (SLE)

SLE هو داء مناعي ذاتي تشيع فيه الاختلاطات الكلوية التي تصل إلى 90% من المرضى . حيث يتظاهر لدى المريض متلازمات كبيبية كلوية ،وكلائية ،وعديمة الأعراض، بالإضافة لمتلازمات غير كبيبية كاعتلال الكلية الخلالي النبيبي، واعتلال الأوعية الكلوية .والآلية الأساسية في إحداث الأذية الكلوية هي ترسيب معقدات مناعية داخل الكلية. وقد قامت منظمة الصحة العالمية WHO بتقسيم الآفات الكبيبية إلى 5 أنماط تبعاً لموجودات الخزعة الكلوية، ويوصف (بالإنذار السيء جداً ) وجود آفات هيستولوجية تدعى الأهلة (م.هلال ) Crescents .

## 2- اعتلال الكلية النبيبي:

### 1-2 الداء الخلالي الأنبوبي : Tubulointerstitial Disease

ويعود هذا المرض لاستجابة التهابية وقد يكون حاد أو مزمن لكن النمط الحاد هو الأكثر شيوعاً ويحدث مترافقاً مع الإقفار والسموم ، وتشاهد فيه وذمة خلالية وتنخر خلايا نبيبية .أما النمط المزمن فيترافق مع أذية بعامل حاد ، أو أذية مترقية دون مسبب حاد واضح ويتطور فيه تليف خُلال ،وضمور أنبوبي .

يعد كلاً من النقرس ، والورم النقيي المتعدد من أهم الأمراض المؤدية للداء الخلالي الأنبوبي المزمن

أما الأسباب الإمراضية فتتضمن :

- اعتلال انسدادي بولي كالانسداد المطول للجهاز البولي ويعود إلى عودة البول عبر الإحليل إلى الكلية ويحدث غالباً عند الأطفال ( Vesicoureteral reflux )
- استعمال المسكنات وهو شائع جداً ويترافق مع الاستخدام المزمن للـ ( NSAIDs ،الباراسيتامول،الفيناستين ......الخ ) وتعود إمراضيتها إلى استخدام 1 غرام /يوم لمدة 3 أشهر متواصلة ويعد هذا شكلاً نموذجياً للجرعة السامة كلوياً.ونجده عند مرضى الصداع المزمن –الداء المفصلي ....الخ
- المعادن الثقيلة :كالتسمم بالرصاص والكادميوم و الزئبق [8]

وذلك عند التعرض المزمن لها ويحصل عند العاملين في معامل صنع البطاريات وأعمال الطلاء الحاوي على الرصاص .

<u>أما الآلية الإمراضية لها</u>: يرتشح الرصاص من خلال الكبيبة ثم ينتقل عبر الأنبوب المعوج الداني فيتراكم ويؤدي إلى أذية خلوية تترقى إلى تليف أنبوبي وبالتالي تخرّب الكلية .

## 2-2 النخرالأنبوبي الحاد ( ATN ) Acut tubular necrosis

وهو السبب الأكثر شيوعاً لحدوث الفشل الكلوي الحاد وينجم عن سببين :

- سبب إقفاري :حيث تتعرض النبيبات لفترة مطولة من نقص الإرواء ويحدث ذلك في حالات انخفاض الضغط ،التجفاف ،الإنتانات ،الصدمة [6].
- التعرض للمواد السامة كلوياً: قد تكون

**<u>خارجية المنشأ</u>** كالأدوية مثل سيسبلاتين ،الامينوغلوكوزايدات،الأمفوتريسين B

**<u>داخلية المنشأ</u>** كتشكل البلورات داخل النبيبات مثل الأكسالات –الأصبغة الهيموغلوبينية و الميوغلوبينية، ويلاحظ لدى مرضى **ATN** قلة بولية < **400** مل / **24** ساعة وقد تصل إلى غياب بولي لعدة أيام قد يتلوه إدرار (عائد لإصلاح الخلل الأنبوبي الذي يعود لتجديد الظهارة مع استمرار عدم قدرتها على عود الامتصاص والإفراز )

يعاني المريض من وذمة تنفسية تعود لانخفاض عود الامتصاص والإفراز و **GFR** وتتراكم اليوريا والكرياتنين بالإضافة إلى اختلال توازن الكهارل الناجم عن احتباس البوتاسيوم وقد يتشكل حماض استقلابي بسبب احتباس أيونات الهيدروجن [8,6]

## 3. التهاب الكلية الخلالي [6] Interstitial nephritis

ينجم عن استجابة التهابية خلالية مترافقة بوذمة واحتمالية تخرب الخلايا النبيبية .
يحدث باستجابة خلطية لتفاعل مناعي متوسط بالخلايا وتتواسطه اللمفاويات التائية.
يعود لأسباب كثيرة منها:

- بعض الأدوية السامة كلوياً كالبنسلين و**NSAIDs** ..... الخ
- بشكل ثانوي لمرض جهازي (**SLE** -متلازمة s -جوغرن)

يشكو المريض من ارتفاع في درجة الحرارة – طفح جلدي – التهاب مفاصل – بيلة بروتينية وكثرة اليوزينات في الدم المحيطي.

له إنذار جيد، حيث يتم الشفاء خلال أسابيع إلى شهور بمعالجة المريض بالستيروئيدات القشرية إن لم تفلح المعالجة الداعمة، وقد يترقى التهاب الكلية الخلالي الحاد إلى مزمن ويترافق مع تليف في الخُلال الكلوي وضمور نبيبي .

## 4. اعتلال الأوعية الدموية الكلوي [6]

تضيق الشريان الكلوي **Renal artery stenosis**

إن الشكلين الأكثر شيوعاً له هما :

- داء كلوي إقفاري في سياق التصلب العصيدي
- خلل تنسج وعائي عضلي ليفي

ويشخص بتصوير الأوعية **Angiography** الذي يعد المعيار الذهبي للكشف عنه.

ويعتبر ارتفاع الضغط الشرياني المزمن عامل اختطار أساسي بالنسبة للأوعية الكلوية . **إذ يؤدي الارتفاع المزمن للضغط الشرياني** إلى تصلب وعائي داخل كلوي وتبدلات إقفارية تتطور ببطء شديد وقد ينتهي المريض إلى **ESRD** ما لم تتم مراقبته و ضبط ارتفاع الضغط .

تتعرض الكلية لاعتلالات ذات منشأ خلقي كالكيسة الكلوية تسمى :

## 5. الأمراض الكيسية الكلوية **Cystic Disease of the kidney**

الكيسة الكلوية هي عبارة عن تجاويف مبطنة بالظهارة مملوئة بسائل أو مواد شبه صلبة وتتطور بشكل أولي من عناصر نبيبيه كلوية وقد تتواجد بشكل شائع ككيسة بسيطة عند الأفراد > **50** سنة في العمر.وغالباً ما تكون هذه الأمراض عديمة الأعراض وقد تتطور إلى **ESRD** .

وبالإضافة إلى ما سبق ذكره فهناك الكثير من الأمراض التي ترتبط بشذوذات كلوية غير نوعية وأشهرها:

- **multiple myeloma**
- **Sickle cell disease**
- **Tuberculsis**

- Gout

## 6. الهَرَم ( Aging ):

حيث تتدهور الوظيفة الكلوية بشكل طبيعي مع تقدم العمر وغالباً بعد العقد الرابع من العمر[6] .ينخفض وزن الكلية أحياناً ويقل الجريان الدموي الكلوي ويتناقص GFR بحوالي **0.8** مل/دقيقة /**1.73** م**2** لكل سنة.

وقد لايبدي بعض كبار في السن أي تبدلات في **GFR** كالرياضين مثلاً .

ويعود اعتلال **GFR** جزيئاً لزيادة ثخانة الغشاء القاعدي الكبيبي وحدوث تصلب كبيبي **Glomerulosclerosis** .[6]

## 7 . عدوى(إنتان) السبيل البولي[8] ( Urinary tract infection (UTI

التعريف : إن البول عقيم في الحالة الطبيعية ويعّرف الإنتان البولي من الناحية الجرثومية بوجود الجراثيم في البول بعدد ≤ **10**/ مل.

***الآلية الإمراضية :***

غالباً ما تصل الجراثيم إلى المثانة بالطريق الصاعد عبر الإحليل ،إذ تتكاثر الجراثيم في المثانة وتصل إلى لجهاز البولي العلوي عبر الحالب ،وتكون الجرثومة المسببة غالباً الإشريكية القولونية (**(E.COli**)) وتكون الإصابة حادة بشكلٍ شائع لدى الإناث وأكثر من الذكور، بسبب قصر طول الإحليل لديهن مما يسهّل وصول الجراثيم .

**وتعود الإمراضية إلى عدة أسباب :**

- الانسداد البولي (ضخامة البروستات عند الذكور ).
- القثاطر البولية.
- الطريق المثاني الحالبي .
- الداء السكري و الحمل .

- ونادراً عن طريق الدم .

ويتظاهر بتعدد بيلات ، عسرة تبول ، آلام فوق العانة ، ترفع حروري ، آلام في الخاصرة ، أعراض هضمية ( غثيان – اقياء ) ، يعالج بالمضاد الحيوي المناسب بعد إجراء اختبار الزرع والتحسس، وإنذاره جيد غالباً إلا إنه في حالات قليلة يتطور إلى فشل كلوي .

## ثانياً : المتلازمات الكلوية (3,6,7,9,10) Nephrologic Syndromes

قبل التعرف على المتلازمات الكلوية لابد أن نتعرف على مصطلحين هامين :

a – اليوريميا Uremia [10,9]: هي الحالة التي يرتفع فيها مستوى النتروجين اليوريائي في الدم ( BUN ).

b– الآزوتيمية Azotemia [7] : هي ارتفاع تراكيز كلاً من اليوريا و الكرياتينين في البلازما بشكل مترافق مع قصور الوظيفة الكلوية (إنخفاض GFR)

### 1 . الإصابة الكلوية الحادة (AKI) Acute Kidney Injury

وقد أطلقت هذه التسمية حديثاً على ما كان يدعى سابقاً بالفشل الكلوي الحاد ( ARF )– أو ( القصور الكلوي الحاد ) سابقاً –
إذ أن التسمية الحديثة تعطي معنى أوسع وشمولاً أكثر فالفشل يطلق فقط على المرحلة النهائية من المرض[3] .
تعرف الإصابة الكلوية الحادة بأنها شذوذ بنيوي أو وظيفي في الكلية يتظاهر في فترة قصيرة بانخفاض حاد في وظيفة الكلية يترافق بارتفاع في كرياتينين المصل بنسبة من مستوياته الطبيعية ، بالإضافة إلى انخفاض في الصادر البولي تتجاوز( 50%) وحدوث قلة بولية و يستمر ذلك من 6 ساعات الى عدة أيام

**الإمراضية Pathobiology**

إن مسببات AKI عديدة وقد تنشأ من عدد من الأذيات الفيزيولوجية أهمها [3]:

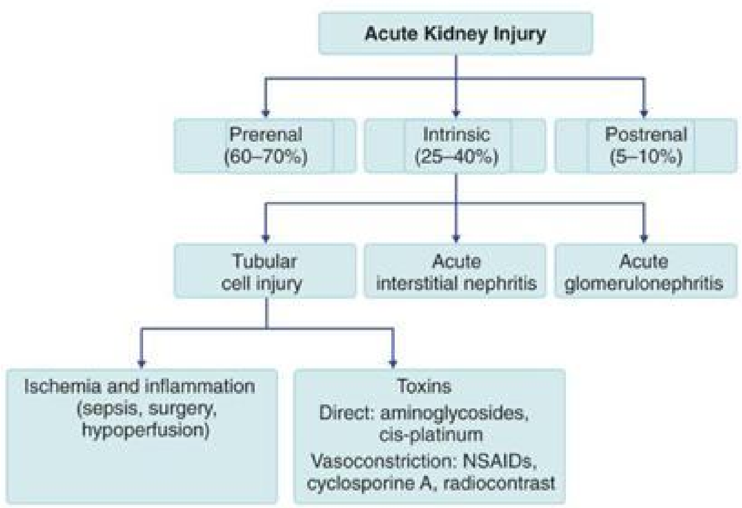
- انخفاض الإرواء الكلوي مع/أو بدون حدوث إصابة خلوية للكلية ( تنخر ).
- إصابة ( انسدادية أو انسمامية أو اقفارية ) للنبيبات الكلوية .
- التهاب الخلال والنبيبات .
- داء كبيبي أولي.

وبشكل عام تقسم مسببات **AKI** إلى ثلاث فئات تشريحية موضحة في الشكل **6** :

**1**- قبل كلوية **prerenal**

**2**- داخل كلوية **Intra renal(Intrinsic)**

**3**-بعد كلوية **post renal**




الشكل **6** أنواع الإصابة الكلوية الحادة[3]

## 1- AKI قبل الكلوية :

وتدعى أيضاً الآزوتيمية قبل الكلوية.

تعود الآزوتيمية قبل الكلوية إلى حدوث انخفاض في الإرواء الكلوي **renal hypoperfusion** والذي ينتج بشكل ثانوي لعدة عوامل:

- انخفاض في حجم السائل خارج الخلوي وبالتالي نقص في الحجم الدوراني كالنزف.
- أو في الحالات المرضية التي يكون فيها حجم السائل خارج الخلوي طبيعي مع نقصان في الحجم الشرياني الفعال مثل:الإنتانات، قصور القلب الإحتقاني، تشمع الكبد المتقدم .
- بالإضافة إلى لأدوية التي تُنقص من إرواء الشعيرات الكبيبية ، مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنيسين $ACEI_S$،مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS.
- أو انسداد شرياني [3].

وتعمل آلية التنظيم الذاتي للكلية Autoregulationعلى المحافظة على GFR والجريان الدموي في الكلية بالتأثير على المقوية الوعائية للشرينات الصادرة والواردة للكبيبة .

تعد الآزوتيمية قبل الكلوية عكوسة وينجم عنها معّدل وفيات منخفض في حال تم تشخيصها باكراَ واتخذت الإجراءات العلاجية اللازمة. وقد تترقى إلى أذية خلوية نبيبية إقفارية تتحول إلى AKI داخل خلوية في الحالات المتاخرة منها [3].

## 2- AKI داخل الكلوية:

ولها مسببات متنوعة وقد تتضمن أي جزء من أجزاء الكليون والخلال الكلوي وتصنف تبعاً للموقع الهيستولوجي Histologic الأولي للإصابة[6].

- **النبيبات:**

يعد النخر الانبوبي الحاد السبب الأكثر شيوعاً لحدوث AKI [6].

- **الخلال الكلوي:**يشكل التهاب الكلية الخلالي حوالي 10-15% من مسببات الإصابة الحادة داخل الكلوية [3].
- **الكبيبات:**يعد التهاب كبيبات الكلى السبب الأقل شيوعاً لـ AKI.

ويحدث في الذأب الجهازي بنسبة عالية، حيث تلاحظ آفات التهابية كبيبية تتضمن تكاثرمسراقي بشكل بؤري،أو منتشر مع/ أو بدون تواجد بقع هلالية. وكلما زادت نسبة الكبيبات المصابة ازدادت الآفة شدةً وكان الإنذار أسوأ[3].

يتظاهر التهاب كبب الكلية الحاد بارتفاع توتر شرياني، وذمات، بيلة بروتينية عادة ماتكون > 2g/ 24 hr , وبيلة دموية[6].

تعتمد المعالجة على شدة وطبيعة الحالة وتتراوح بين جرعات عالية من الستيروئيات والأدوية السامة للخلايا cytotoxic كالسيكلو فسفاميد وتبديل بلازما الدم .

- **الجملة الوعائية الكلوية.**

### 3-الآزوتيمية بعد الكلوية:

وهي أقل الأسباب شيوعاً لـ AKI و تكون عكوسة غالباً تحدث عندما يحصل انسداد في الجريان البولي الصادر من إحدى الكليتين أو كليهما ، مما ينجم عنه ارتفاع في الضغط داخل لمعة الكليون ، وبالتالي انخفاض في GFR .

كحدوث انسداد في الإحليل (بسبب حصاة، نخر،ورم،الخ...)

أو انسداد في المثانة أو حدوث خلل في وظيفتها، أو ورم بروستاتي حميد وهو أكثر الأسباب انتشاراً[(6)]

## 2-الداء الكلوي المزمن (CKD) chronic kidney disease

يعرف CKD بأنه فقدان مترقّ وغير عكوس غالباً في الوظيفة الكلوية [8) لفترة زمنية تفوق 3 أشهرإلى عدة سنوات.نتيجة تخرب تدريجي في عدد أو وظيفة الكليونات [(7)] وينجم ذلك عن عدد من الأمراض إما جهازية أو داخلية المنشأ في الكلية و أهمها ملخص في الجدول 1 [(3)] .

### من أكثر أسباب CKD انتشاراً:

| | |
|---|---|
| - اعتلال الكلية السكري | Diabetic nephropathy |
| - تصلب الكلية بارتفاع التوتر الشرياني | Hypertensive nephrosclerosis. |
| - التهاب كبب الكلية | Glomerulonephritis |
| - التهاب الكلية الخلالي | Interstitial nephritis |
| - داء الكلية متعددة الكيسات | Polycystic kidney disease |

- الإصابة الوعائية الكلوية

يبين الجدول 1 أهم أسباب الإصابة بــ CKD [(3)] .

Diabetic glomerulosclerosis[*]

Hypertensive nephrosclerosis

Glomerular disease

- Glomerulonephritis
- Amyloidosis, light chain disease[*]
- Systemic lupus erythematosus, Wegener's granulomatosis[*]

Tubulointerstitial disease

- Reflux nephropathy (chronic pyelonephritis)
- Analgesic nephropathy
- Obstructive nephropathy (stones, benign prostatic hypertrophy)
- Myeloma kidney[*]

Vascular disease

- Scleroderma[*]
- Vasculitis[*]
- Renovascular renal failure (ischemic nephropathy)
- Atheroembolic renal disease[*]

Cystic diseases

- Autosomal dominant polycystic kidney disease
- Medullary cystic kidney disease

الجدول 1 أهم أسباب الإصابة بالداء الكلوي المزمن

يقسم CKD إلى خمس مراحل (5stages ) [(6,3)] تبعاً لشدتها المتزايدة وذلك حسب GFR

وهي موضحة بالجدول 2.

**Stages of chronic kidney disease**

| Stage | Description | GFR (mL/min/1.73 m2) |
|---|---|---|
| 1 | Kidney damage with normal or ↑GFR | ≥90 |
| 2 | Kidney damage with mild ↓GFR | 60-89 |
| 3 | Moderage ↓GFR | 30-59 |
| 4 | Severe ↓GFR | 15-29 |
| 5 | Kidney failure | <15 (or dialysis) |

Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m2 for 3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine

tests or imaging studies.

الجدول 2 مراحل الداء الكلوي المزمن

المرحلة(1): يحدث خلل طفيف جداً بالكلية مترافق بمعدل رشح كبيبي طبيعي أومرتفع بشكل بسيط .

المرحلة (2): ضرر كلوي مع انخفاض ضعيف الشدة في معدل الرشح الكبيبي

المرحلة(3): انخفاض متوسط الشدة في GFR

المرحلة(4): انخفاض وخيم في GFR

المرحلة(5): فشل كلوي

**ملاحظة:**

اعتمدت التسمية الجديدة (المرض الكلوي المزمن) بدلاً من التسميات القديمة (الفشل الكلوي المزمن أو القصور الكلوي المزمن ) التي تعبرعن المرحلة المرضية المتدهورة فقط، في حين أن CKD تعبّر عن طيف واسع من الأمراض الكلوية المزمنة . ابتداءً بالإضطرابات البسيطة اللاعرضية، وانتهاءً بالمرحلة النهائية End stage و(ESRD) الموصوفة بالمتلازمة اليوريميائية[3] .

**ملاحظة:**

اليوريميا:Uremia:

تعرف حرفياً بأنها وجود بول في الدم (urin in blood) أو ارتفاع اليوريا في الدم . أما فيزيولوجياً فهي المرحلة السمية الناتجة بشكل أساسي عن تراكم النواتج الإستقلابية (النتروجينية) للبروتينات بالدم وتتظاهر بأعراض وعلامات سريرية خطيرة [3]

## الآلية الإمراضية CKD:

إن الوظيفة الفيزيولوجية للكلية تقع ضمن مجال واسع حيث تترافق كل وظيفة كلوية بعواقب مختلفة للخلل الوظيفي لذا تعد الآلية الإمراضية لـ CKD عملية معقدة إذ أن هذه الأمراض تتطور غالباً إلى مراحل متقدمة من القصور الكلوي مترافقة بمضاعفات متفاوتة الشدة فالترقي يترافق غالباً مع الإزمان في الداء الكلوي [6] .

وقد أظهرت الدراسات أن لأمراض الكلية المزمنة آلية إمراضية محددة بمعزل عن السبب البدئي الذي أدى لها سواء كان GN ، اعتلال كلية سكري أو ذأبي المنشأ..إلخ[3] ولفهم هذه الباثو فيزيولوجيا لابد من فهم بعض المبادئ والمعايير.

## التوازن وحالة الأستقرار Balance & steady stale

وهو المبدأ الأول :

- **التوازن:** هو الحالة التي يتساوى فيها مدخول /أو إنتاج مادة ما بإطراحها.

**مثلاً :** يؤدي فقدان عدد من الكليونات في CKDإلى اعتلال قدرة الكلية على إفراز الصوديوم وتقوم الكليونات السليمة المتبقية بالتحكم في إفراز جزء أكبر من الصوديوم المرتشح من كل كبيبة .

وهكذا بالنسبة للكثير من المواد والأيونات بحيث تسمح هذه الآلية لمريض CKD بتجنب تراكم المواد في الجسم (كالصوديوم، البوتاسيوم...ألخ).

أن قدرة هذه الآلية على الحفاظ على هذا التوازن محددة وعند بلوغ هذا الحد تتوقف آلية التوازن عن العمل وتتراكم المواد في الجسم مالم يتم خفض مدخولها أو إنتاجها.

ملاحظة: الكرياتنين أحد هذه المواد و يبلغ الحد بخسارة 50%من الوظيفة الكلوية

- **حالة الاستقرار:** نقول إن المريض في حالة استقرار (ثبات) عندما يكون مدخول/ او إنتاج مادة ما وإطراحها ثابت لا يتبدل .

إن المريض الذي يصل إلى التوازن يكون دوماً في حالة استقرار لكن العكس ليس صحيح بالضرورة فالاستقرار ليس شرطاً للتوازن ، فهنا تجري عملية اكتساب أو فقدان أيون أو مركب بمعدل ثابت[3] .

**مثلاً:** اذا كان مدخول النتروجين أقل من إفرازه فإن المريض يخسر مخازن البروتين لديه . فيكون في حالة استقرار لكن توازن النتروجين لديه سلبي Ve-.

**ويتلخص المبدأ الأول بالإستجابة المعاوضة للكلية نتيجة لخسارة الكليونات** [7] .

## نظرية المقايضة[3] Trade off hypothesis

وهي المبدأ الثاني :

إن مريض CKD يصل إلى التوازن بتفعيل استجابات باثو فيزيولوجية.

لكن هذه الاستجابات تؤدي إلى مقايضة تسبب الكثير من العواقب الجانبية الضائرة(adverse).

وأهم مثال على ذلك :هوالإستجابات التي تنشط في CKD للحفاظ على توازن الصوديوم ،حيث ينخفض إفراغ الملح في البداية مما يؤدي إلى احتباس الصوديوم وتمدد السائل خارج الخلوي ،والنتيجة هي ارتفاع في ضغط الدم وهذا بدوره يزيد من ترشيح وإفراغ الصوديوم.

**<u>وتتم المقايضة</u> بالمحافظة على توازن الصوديوم مقابل إصابة المريض بارتفاع ضغط الدم الشرياني المستديم persistent hypertention.**

بالإضافة إلى العواقب السلبية التي تنجم عن ذلك ، فالضغط المرتفع داخل الكبيبات يحرّض أيضاً ارتشاح الجزيئات الكبرية الجوالة، والتي تتراكم في جدار الشعيرات الدموية في الكبيبة مؤدية إلى تضيق في لمعة أوعية الكبيبات.

ومن جهةٍ أخرى تتفعل آليات أخرى لمنع تراكم الملح كارتفاع مثبطات مضخة الصوديوم ،والتي تزيد من تركيز الصوديوم في خلايا النبيبات وبالتالي تخفض قدرة الخلايا على عود امتصاص الصوديوم المرتشح .

**<u>والمقايضة هنا</u>** لرفع القدرة على زيادة افراغ الصوديوم وحيث أن المريض لايحتمل الانخفاض المفاجئ في مدخول الصوديوم سيؤدي إفراغ الصوديوم المستديم إلى هبوط في الحجم خارج الخلوي وبالتالي اعتلال ارواء الكلى وانخفاض GFR [3] .

وبالآليات آنفة الذكر ذاتها:

**<u>تُحتبس الفسفات</u>** مما يؤدي إلى ترسيب فسفات الكالسيوم ضمن الخلال الكلوي وبالتالي تليف الخلال الكلوي وتضخم النبيبات . وانخفاض مستوى الكالسيوم ضمن البلازما مما يحرض ارتفاع ↑ PTH و تنشيط نقض العظم فحدوث الداء العظمي الكلوي[3].

**<u>يحدث فرط في شحوم الدم</u>** ويساهم ذلك في أذية المزيد من الكبيبات. وهو شائع عند مرض القصور الكلوي المزمن chronic insufficiency ويساهم أيضاً في ترقي الداء الكلوي [3].

بالإضافة إلى ذلك تتدخل عدد من العوامل الخلطية في أذية الكبيبات كالسيتوكينات cytokines ، وعامل النمو المشتق من الصفيحات TGF- $\beta$, , و TNF-α الذي يمكن أن يلعب دوراً هاماً في تعزيز التفاعل الالتهابي و زيادة انتاج المطرق خارج الخلوي وتطور التصلب النسيجي والكبيبي .

وفي المحصلة تطور دورة التهابية معيبة وحدوث تليف وموت خلوي متزايد ،مع ذلك تملك الكلية قدرة كبيرة على المعاوضة فلا يبدي المريض أي عرض أو تبدل في الواصمات الكيميائية الحيوية حتى تحدث خسارة كبيرة 50-60 % من كتلة الكلية الوظيفية[3] .

**<u>والخلاصة</u>**. تؤدي خسارة الكليونات ( النفرونات) إلى حدوث ضخامة بنيوية وظيفية في الكليونات الباقية ،وزيادة في الإطراح الجزئي للذوائب كالصوديوم والكرياتنين

بشكل متناسب عكساً مع الانخفاض في حجم الرشاحة الكبيبية ،للمحافظة على تراكيز سوية لهذه الذوائب ضمن الدم ،وينجم تضخم المعاوضة عن فرط ترشيح تلاؤمي يتواسطه ازدياد في الجريانات والضغوط الكبيبية،الا أن الاستجابة التلاؤمية تكون غالباً ذات تأثيرات سيئة على المدى الطويل اذ أنها تؤهب إلى حدوث تصلب كبيبي مما يشكل عبئاً إضافياً على الكبيبات الأقل تضرراً .

**الشذوذات السريرية في CKD:** [(6)]

تحدث الكثيرمن الشذوذات إثر الإصابة ب CKD و ذلك على مستوى عصبي ، هضمي ، صمّاوي ، دموي ، جلدي،مناعي ،استقلابي ،وأهمّها الشذوذات القلبية الوعائية إذ يعد المرض القلبي مسؤولا ًعن أكثر من 50 % من وفيات مرضى الداء الكلوي المزمن.و يؤدي احتباس السوائل إلى عدد من التظاهرات السريرية منها قصور (فشل) القلب الاحتقاني Congestive cardiac failure, فرط الضغط الشرياني . وقد تترافق المتلازمة اليوريميائية. مع التهاب التامور pericarditis في حال التأخر بتطبيق الديال ويعاني مرضى المرحلة النهائية من حدوث تصلب عصيدي متسارع مترافق بالديال المزمن .

## ثالثا ً: تشخيص الداء الكلوي:[(6)]

**1 - القصة السريرية والفحص السريري .**

وتتضمن العلامات والأعراض وسرعة تطور المرض ومدته .

إذ أن غالبية مرضى الآفات الكلوية في بداياتها لا يعانون من أعراض مميزة سوى بعض التوعك ،و القمه ،و الوذمات في المراحل الأكثر تقدماً. بالإضافة إلى معلومات عن وجود قصة مرضية أساسية ;كالداء السكري ،وفرط الضغط الشرياني، والذأب الحمامي الجهازي ،أو قصة متكررة لوجود عدوى في السبيل البولي أو حصيات كلوية ....الخ.

**2-الاستقصاءات الإشعاعية :**

**الصورة البسيطة** :للبطن أو الكليتين طريقة سهلة لتحديد الحجم والشكل الكلوي وقد تظهر الحصيات الكلوية .

**التصوير بالأمواج فوق الصوتية:**

يعطي صورة تشريحية للكليتين والجهاز البولي وهي طريق مفيدة لكشف الكتل والكيسات الكلوية وتقييم حجم الكلية ووجود اعتلال انسداداي ومو‌ه الكلية (الاستسقاء ) **hydronephrosis** والتمييز القشري اللبي.

**تصوير الشرايين الكلوية** **:**نوعي للآفات الوعائية الكلوية.

**التصوير الطبقي المحوري Computed tomography** :

ويعد من أكثر الفحوص فائدة في تقييم الكتل الكلوية والكيسات المعقدة والإمراضية الوعائية وفي حالات انتقائية يمكن استخدامه كموّجه لخزعة الكلية.

**التصوير بالرنين المغناطيسي MRI** :

يعد بديلاً للتصوير الطبقي المحوري وأكثر فعالية منه لكنه محظور الاستخدام عند المرضى الذين لديهم أجهزة حديدية مزروعة قابلة للتمغنط.

**التصوير بالنظائر المشعة :**

يتضمن إعطاء وريدي لمركبات موسومة شعاعياً ويتم التصوير بالغاما كاميرا وبإمكانه إعطاء صورة واضحة عن وضع الكلية ووظيفتها من خلال قياس **GFR.**

## 3 – خزعة الكلية :

تتم عبر الجلد وتعد الخطوة الأكثر أهمية في وضع تشخيص تفريقي للداء الكلوي ولكن لايمكن تطبيقها عند (البدينين، ومرضى الكلية الواحدة، والكلية المتليفة، والأطفال أحياناً ).

## 4 – الاستقصاءات المخبرية في أمراض الكلية [3, 6, 10]:

قد تكون قليلة الأهمية نسبياً في وضع التشخيص النهائي للداء الكلوي، لكنها هامة جداً في كشف الإصابات بشكلٍ باكر ومتابعة تطورها ومعالجتها.

### أولاً فحص البول ( تحليل البول URINALYSIS )

وهو من أبسط الاختبارات ، ويعد فحصاً روتينياً ، ويجب أن يكون البول طازجاً محفوظاً في وعاء معقم ،ويتم الفحص عيانياً ومجهرياً وكيمياوياً .[6]

عيانياً : يتراوح لون البول الطبيعي بين عديم اللون والأصفر الكهرماني وذلك حسب تركيز الصباغ البولي، ويكون اللون البولي غير الطبيعي علامةً لآفة بولية ،أو عدوى **infection** او تصبّغ دوائي، أو تصبّغ مرضي ( كاليرقان ) وغالباً ما يؤدي وجود

الخلايا الدموية الحمراء أو الغلوبين العضلي **myoglobin** إلى انتاج بول أحمر اللون .
كماأن تعكير البول قد يحدث عندما يكون هناك تركيز عال من الكريات الدموية البيضاء ( بيلة قيحية ) [3]

كيماويا ً يتم إجراء تقييم كيماوي للبول باستخدام غميسة **Dipstick** وهو شريط بلاستيكي ذو كواشف متعددة تقوم بكشف كل من **pH** البول والبروتين والخضاب والغلوكوز و الأجسام الكيتونية والنتريت والكريات البيض وكثافة البول . وتكون هذه القياسات شبه كمية وتتدرج حسب التبدلات اللونية في شرائط الكواشف المختلفة . تعد هذه الطريقة حساسة لكشف الألبومين لكنها لا تكشف الغلوبولينات المناعية أو البروتينات الأنبوبية ( كالبروتين المخاطي تام هور شفل ( **Tamm – Horsfall** ) .
من مساوئها فشلها في كشف بروتينات بنس جونس ، لذا يستعاض عنها في هذه الحالة باختبار الترسيب بحمض السلفاساليسيليك لكشف جميع بروتينات البول .[3]
ويشير الجدول **3** إلى القيم المرجعية لمحتويات البول [10]

**Urine Reference Values (Physical and Chemical)**

| Property | Reference Value |
|---|---|
| Color | Yellow |
| Transparency | Clear |
| pH | 5–7 |
| Specific gravity | 1.001–1.035 (adult random urine) |
| Protein, albumin | Negative<br>Trace (in a concentrated specimen) |
| Blood (hemoglobin) | Negative |
| Nitrite | Negative |
| Leukocyte esterase | Negative |
| Glucose | Negative |
| Ketones | Negative |
| Bilirubin (conjugated) | Negative |
| Urobilinogen | ≤1 mg/dL |

الجدول **3** القيم المرجعية الفيزيائية و الكيميائية للبول

مجهريا ً يستخدم الفحص المجهري للرسابة البولية من أجل كشف العناصر الخلوية والأسطوانية والبلورات والعضيات المجهرية .
ويبين الجدول **4** القيم المرجعية لموجودات الرسابة البولية [10]

| Reference Values for Urine Sediment | |
|---|---|
| Constituent | Reference Value |
| Red blood cells | 0-2/hpf |
| White blood cells | 0-5/hpf (female > male) |
| Casts | 0-2 hyaline/hpf |
| Squamous epithelial cells | Few/hpf |
| Transitional epithelial cells | Few/hpf |
| Renal tubular epithelial cells | Few/hpf |
| Bacteria | Negative |
| Yeast | Negative |
| Abnormal crystals | Negative |

الجدول 4 القيم المرجعية لموجودات الرسابة البولية

## البيلة البروتينية

يعد وجود البروتين في البول أهم الموجودات الشاذة الملاحظة في تحليل البول . وتدعى هذه الحالة الشاذة بالبيلة البروتينية **Proteinuria** . (3)

لا يحتوي البول المثالي عادة على البروتين ويعود ذلك إلى دور الغشاء القاعدي الكبيبي كحاجز فعال ضد مرور البروتينات مرتفعة الوزن الجزيئي . وقدرة الأنابيب على عود امتصاص المقدار الضئيل من البروتين الذي تم رشحه ( وهو غالباً بروتينات منخفضة الوزن الجزيئي ) قد يحتوي البول الطبيعي ( 5 – 150 ) ملغ / بول 24 ساعة .

تدل البيلة البروتينيةعلى شذوذات كلوية من منشأ كبيبي غالباً وبشكل عام تعود البيلة البروتينية إلى عدة أسباب رئيسية (3)

### 1. البيلة البروتينية الوظيفية

وهي حميدة وتظهر في حالات الشدّة كالحمل والأمراض الحادّة وممارسة التمارين الرياضية الشديدة .

2. البيلة البروتينية الإنتصابية **Orthostatic Proteinuria** والتي تشاهد عند المرضى الأقل عمراً من **30** سنة وتكون بشكل نموذجي **< 1g/day** (9.1)
وهذه الحالة مجهولة السبب وقد تعود لأسباب وراثية ويتأكد تشخيصها بغياب البيلة البروتينية لدى جمع البول والمريض في حالة الاستلقاء (6)

3. البيلة البروتينية الفائضة **Over Load Proteinuria** وتنتج عن زيادة إنتاج بعض البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي القابلة للرشح ( كالغلوبيولينات المناعية ، هيموغلوبين ، ميوغلوبين وبروتينات بنس جونز في حالات الورم النقيي المتعدد )

4. البيلة البروتينية الكبيبة وتعود إلى أذية كبيبية وتخرّب في الغشاء القاعدي الكبيبي (وهي الأهم )

5. البيلة النبيبية : وتحدث نتيجة الأخطاء في عود الامتصاص للبروتينات المرتشحة بشكل طبيعي ( مثل **Microglobulin** -$\beta_2$) وترجع أسبابها إلى آفات نبيبية كالنخر النبيبي الحاد وبعض الأمراض الوراثية كمتلازمة فانكوني وداء ويسلون . [6]

وتصنف البيلة البروتينية بشكل كمي تبعاً لكمية البروتين المطروحة في البول :

1. خفيفة **Mild** البروتين < **1** g/ يوم
2. متوسطة **Mederate** البروتين **1 – 3** أو **4** g/ يوم
3. شديدة **Heavy** البروتين < **3** أو **4** g/ يوم كما في المتلازمة الكلائية

ولاستمرار البيلة البروتينية إنذار سيّء حيث أنها تترافق مع استمرار في فقدان الوظيفة الكلوية .

**تعالج البيلة البروتينية باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوبنسين ( ACEs ) والتي تعمل على خفض مقاومة الشريّنات الواردة ← خفض الضغط الشعري الكبيبي ← خفض إطراح البروتينات كلوياً [6] .**

## بيلة الألبومين الزهيدة [6, 11] Micro Albuminuria

وتعرف بإطراح كميات صغيرة جداً من بروتين الألبومين ( ذو الوزن الجزيئي الصغير حوالي **69,000** دالتون ) في البول أي حوالي **300- 30 mg / day**. وتلاحظ عند المصابين بالداء السكري في بدايات ظهور الأذية الكلوية ، إذ يحصل في المراحل الباكرة جداً من المرض (**stage 1**) فرط تنسج مرافق لفرط في الوظيفة الكلوية، فتزداد ثخانة الغشاء القاعدي للكبيبات ، وبعد (**5- 10**) سنوات من الداء السكري تبدأ المرحلة التالية ، فيترقى التصلّب الكبيبي مع زيادة في نفوذية الأوعية الكبيبية (حيث يزداد عدد الثقوب الكبيرة ) فتسمح هذه الثقوب بنفوذ الألبومين بكميّات زهيدة في البول .ويمكن اعتبار البيلة الألبومينية الزهيدة مؤشراً مراقباً لتطور الأذية الكلوية عند السكريين والتي تتراجع نسبياً بتحسين ضبط المرض عن طريق ضبط مستويات السكر بالدم والذي يساعد بدوره في الوقاية من التطور الباكر لارتفاع الضغط الشرياني وتأخير ترقي الداء الكلوي لدى هؤلاء المرضى .

## ثانياً الفحوص الدموية : (3)

### 1. قياس آزوت اليوريا في الدم Blood Urea Nitrogen (BUN)

ويشار لها بهذا الأسم تمييزاً عن الآزوت البروتيني ،وتدعى أيضا بالآزوت اللابروتيني NPN الذي يضم بالإضافة لليوريا كلاً من الكرياتينين والكرياتين والحموض الأمينية وحمض البول والأمونيا. ويستخدم قياس اليوريا بالدم بشكل مشارك لتركيز الكرياتينين المصلي في قياس الوظيفة الكلوية ، أذ أن الارتفاع المتناسب بينها قد يدل على خلل كلوي لذا بإمكاننا الإستدلال من النسبة التالية على احتمال وجود اعتلال كلوي :

$$\frac{\text{آزوت اليوريا في المصل} \quad (mg / dl)}{\text{كرياتينين المصل} \quad (mg / dl)}$$

وتتروراح قيمة النسبة الطبيعية عند الأشخاص متوازني الغذاء حوالي ( 12 -20 ) .
وكلما صغرت النسبة أو كبرت خارج هذا المجال دلّت على خلل كلوي معين .
ولا يمكن الاعتماد على اليوريا وحدها لكونها مشعر غير دقيق لإعتلالات الكلية ،إذ انها قد ترتفع لأسباب غير كلوية كما في:

- ❖ تناول الغذاء عالي البروتين ، التجفاف ، بعض الأدوية كالتتراسكلين، النزف الهضمي
- ❖ إنحلال النسج والاعتلال الدماغي الكبدي .

حيث تشكل اليوريا المنتج النهائي الأساسي لاستقلاب البروتين ويتم طرحها بالترشيح الكبيبي ثم يعاد امتصاص كمية هامة منها ضمن الأنابيب

ملاحظة قد تبدو قيمة اليوريا الدموية طبيعية في حال وجود قصور كبدي مترافق مع القصور الكلوي لذلك لا بد من معايرة الكرياتينين مع اليوريا دائماً .

### 2. مقايسة كرياتينين للمصل : و سنتطرق للحديث عنها مفصلاً في فصل GFR .

**3.** مقايسة بروتينات المصل :
وتعد استقصاء هاماً ومتمماً فمثلاً يترافق انخفاض ألبومين المصل عن **2.5 g / 100 ml** مع ارتفاع بروتين البول إلى أكثر من **3.5 g** / بول **24** ساعة . في المتلازمة الكلائية .

كما وتجرى مقايسات أخرى هامة في المصل للمساعدة على التأكد من التشخيص التفريقي للداء الكلوي مثل كوليستيرول المصل ، أضداد العقديات ، المتممة ،الغلوبولينات المناعية ، أضداد ( **ANCA** ) ، و أضداد **ANA** و **Anti DNAse** وتجرى اختبارات عديدة خاصة بوظائف النبيبات القاصية والدانية .

## خامساً - تدبير الداء الكلوي: (3,6,7)

تعتمد المعالجة في الداء الكلوي على ظهور الأعراض الكلوية وشدتها وعلى حجم وسرعة الانخفاض في الوظيفة الكلوية وذلك حسب المراحل التي يمر بها المرض ويتم البدء بالمعالجة المحافظة باكراً لتقليل المضاعفات والحد من ترقي المرض.

### 1-الداء الكلوي الحاد :

تبعاً لشدة و طبيعة المرض قد تتضمن المعالجة جرعات عالية من الستيروئيدات **Steroids**،والعوامل السامة للخلايا **Cytotoxic** مثل **Cyclophosphamide** كما في **GN** الحاد ، أو قد يحتاج المريض المريض إلى نقل بلازما أو شوارد ، أو اللجوء للديال الدموي في مراحل شح البول **Oliguria** في التهاب الخلال الحاد ،أو استخدام المدرات كما في النخر الأنبوبي الحاد ،و الحد من تناول البروتين كما في الحماض الاستقلابي ، وضبط تركيز الشوارد.
و في الآزوتيميا قبل الكلوية يجب تعويض السوائل و ضبط بوتاسيوم الدم، و تجنّب الأدوية السامة كلوياً ، وفي حالات تضيق الشرايين قد تستعمل الشبكات **stents** و القثاطر **catheters** . وسوى ذلك فإن ضبط الأعراض والمتابعة يعملان على تراجع الداء الحاد في أغلب الأحيان ما لم يترقى إلى داء مزمن [6].

### 2-الداء الكلوي المزمن :

يعالج حسب المرحلة المرضية:

**المرحلة-1 ( ml/min/1.73 m² GFR >90 )**

تكون غالباً دون أعراض واضحة فالمرض هنا صامت ونتوقع هذه المرحلة عند المرضى مرتفعي الإختطار للداء الكلوي.

ولا نحتاج في هذه المرحلة إلى أكثر من ضبط المرض المسبب وذلك لتأخير حدوث الأذية الكلوية قدر الإمكان. ( كضبط سكر الدم والضغط الشرياني لكل من مرضى الداء السكري ومرضى ارتفاع ضغط الدم على الترتيب) [3,7]

**المرحلة 2- ( 90 > GFR > 60 ) ml/min/1.73m² :**

تبدأ الأعراض بالظهور بشكل خفيف إلى معدوم والهدف من المعالجة في هذه المرحلة منع تطور الأمراض القلبية الوعائية ، و منع الزيادة في خسارة الكلية لوظيفتها .

وغالباً يملك المريض في هذه المرحلة استجابات تعويضية كافية لضبط مستويات السميات اليوريميائية فلا تظهر المتلازمة اليوريميائية هنا. [3]

بالإمكان خفض ضغط الدم إلى مادون $\frac{130}{80}$ ملم زئبقي بإعطاء **ACEIs** ،وهي الأدوية الأكثر اعتماداً في هذه الحالات بالإضافة للضبط الغذائي بإقلال الملح في الطعام وإعطاء المدرات وتضبط تغيرات البيلة الألبومينية وانخفاض **GFR** عند مرضى السكري بضبط سكر الدم إلى حدوده الطبيعية[7]

**المراحل 3-4 ( 15 < GFR< 60 ) ml/min/1.73m² :**

وهي مراحل متطورة من المرض تدعى بالقصور الكلوي **Renal insufficiency** والعلاج أكثر تعقيداً هنا لتداخل المرض بشذوذات جهازية كالحماض وفرط نشاط الدريقات الثانوي وذلك لتطور المتلازمة اليوريميائية من جهة ومن جهةٍ أخرى قد تؤدي بعض الأدوية إلى اضطرابات مختلفة ولا بد من ضبط جرعات هذه الأدوية . [3]

يعتمد العلاج هنا على المحافظة على الوظيفة الكلوية المتبقية وتلطيف الأعراض والشذوذات اليوريميائية إن وجدت ،.وذلك من خلال

- إتباع حميات غذائية منخفضة البروتينات و الملح ( **Nacl** ) بالإضافة للأغذية منخفضة البوتاسيوم والفسفات(حمضيات – ورقيات – مكسرات ) عند انخفاض ( **GFR > 20** مل/د/ **1.73** م2)
- تحديد الوارد البروتيني الذي يؤدي إلى تلطيف الأعراض الهضمية ويقلل من الغثيان والقهم و يبطيء من ترقي القصور الكلوي إذا تم اكتشافه باكراً.

مع الأخذ بعين الاعتبار ألا يقل الوارد البروتيني اليومي عن 0.6 g/kg لتجنب التوازن الآزوتي السلبي ويفضل إعطاء حموض آمينية كيتونية أساسية .[3]

- بالإضافة لضبط الضغط الشرياني ومستويات السكر بالدم .[6]
- في حال وجود حماض استقلابي تعطى كربونات الكالسيوم أو بيكربونات الصوديوم.[6]
- للوقاية من حدوث فرط الدريقات الثانوي يحدد مدخول الفسفات وتعطى مواد خالبة للفسفات وأملاح الكالسيوم وفيتامين D .[3]
- توقف الأدوية ذات السمية الكلوية كالـ NSAIDS .[7]
- إعطاء Folic acid و vit $B_6$ للإقلال من تأثير كلاً من الهوموسيستئين و الـ LDL Cholestrol المترافقين مع ترقي الداء القلبي الثانوي للداء الكلوي المزمن .[6]

**المرحلة 5 ( GFR < 15 مل/د/ 1.73 م2):**

وتدعى بالمرحلة النهائية للداء الكلوي ESRD وعندئذ لابد من المعالجة التعويضية البديلة ( RRT ) Renal Replacement Therapy وتضم الديال الدموي Hemodialysis والديال الصفاقي Peri Toneal Dialysis وأخيرا زرع الكلية Renal Transplantation[6]

# الفصل الثالث

# مُعدّل الرَشح الكُبيبي

# GFR

## معدل الرشح الكبيبي
## Glomerular Filtration Rate ( GFR )

### 1 - GFR : [9]

يعد الرشح الكبيبي أهم وظائف الكلية حيث تبلغ الرشاحة اليومية الفائقة المتشكلة حوالي **180** لتر في اليوم .يعاد امتصاصه في الأنابيب الكلوية ويبلغ معدل الرشح الكبيبي وسطياً :

**120** ± **10** مل / دقيقة للذكور .

**110** ± **10** مل / دقيقة للإناث .

يعرّف الاختبار النموذجي لوظيفة الكلية بأنه الاختبار القادر على كشف الإصابة الكلوية باكراً ما أمكن لتنبيه المريض والطبيب لاتخاذ الإجراءات العلاجية المناسبة للحد من ارتفاع معدلات الوفيات والإمراضيات ، وتحديد التشخيص الصحيح وبالتالي المعالجة المناسبة وتحسين إنذار المرض بالخفض من سرعة ترقيه .

إن الإختبارات الأفضل لتحديد شذوذات الوظيفة الكلوية هي تلك التي تقيس معدل الرشح الكبيبي **GFR** .

على الرغم من أن قياس **GFR** قد لا يكون ناجحاً عندما تكون الغاية هي التحري عن المرض.

يقاس **GFR** بتقدير التصفية الكلوية لمادة معينة من البلازما ، وتعرّف هذه التصفية الكلوية بأنها كمية المادة المزالة من البلازما مقسومة على متوسط تركيز البلازما من المادة في مدة القياس. وتقدّر كمية المادة بالمولات **moles** أو بالوزن (بالغرام) **grams** على الحجم على الزمن.

وبشكل عام تعطى قاعدة حساب الـ **GFR** بمايلي :

$$GFR = (U.V)/(P.T)$$

حيث أن :

**U**: تركيز المادة ( الواصم )المقاسة في البول.

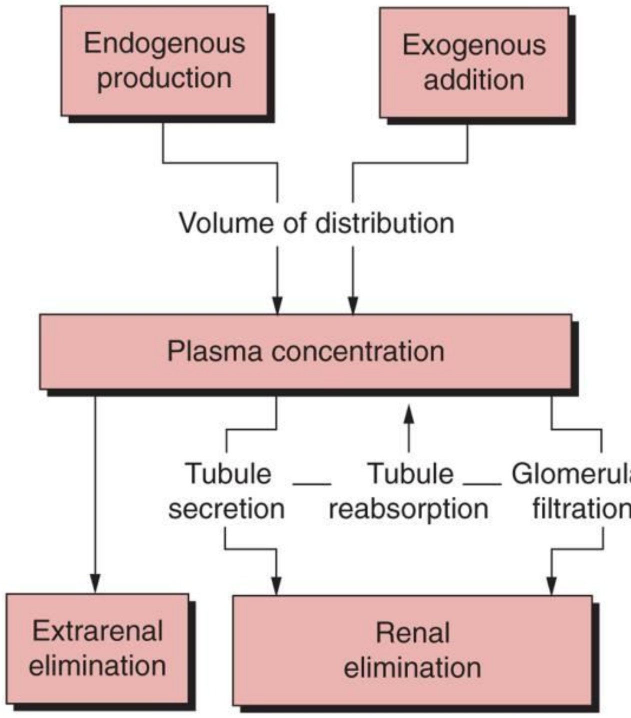
**V**: حجم البول.

**P**: متوسط تركيز المادة المقاسة في البلازما وذلك خلال

**T** :زمن جمع البول .

**ملاحظة:** يطلق على المادة المرتشحة اسم مادة **Substance** أو مشعر **Indicator** أو واصماً=(معلم سابقاً)**Marker** ولها كلها الدلالة ذاتها .

و يبيّن الشكل 7 العوامل التي تؤثر على العلاقة مابين الواصم المستخدم لتقييم الوظيفة الكلوية وقيمة **GFR** الحقيقية . فعندما يكون كل من الإفراز النبيبي و عود الامتصاص النبيبي للمادة المطروحة مهملان، و تركيزها في البلازما ثابت، عندئذٍ يكون معدل الرشح الكبيبي مساوياً لإطراحها الكلوي مقسوماً على تركيزها في البلازما .




الشكل 7 العوامل المؤثرة على العلاقة مابين الواصم المستخدم لتقييم الوظيفة الكلوية وقيمة **GFR** الحقيقية .

ولكن لسوء الحظ قد تؤثر بعض العوامل على قيمة **GFR** وذلك عندما :

**1**- يكون للمادة المقاسة إفراز نبيبي مما يعطي ⇦ نتيجة مرتفعة كاذبة (( **False high result**)).

**2**- يكون للمادة المقاسة عود امتصاص نبيبي مما يعطي ⇦ نتيجة منخفضة كاذبة (( **False low result**)).

**3**- للمادة إطراح خارج كلوي ((معوي مثلاً)) ⇦ نتيجة منخفضة كاذبة .

وهذا يعطينا تعريفاً وصفياً لخصائص المشعر المثالي لقياس **GFR** وهي ملخصة في الجدول **5** .

الجدول **5** خصائص الواصم المثالي .

| |
|---|
| Constant production |
| Safe |
| Convenient |
| Readily diffusible in extracellular space |
| No protein binding and freely filterable |
| No tubular reabsorption |
| No tubular secretion |
| No extrarenal elimination or degradation |
| Accurate and reproducible assay |
| No compounds interfere |
| Inexpensive |
| No influence on the GFR |

فعندما يكون للمادة تركيز ثابت في البلازما (داخلي أو خارجي المنشأ) وعندما لا يكون للمادة إطراح خارج كلوي أو إفراز نبيبي أو عود امتصاص نبيبي عندئذ يكون **GFR** مساوياً لمقلوب تركيز هذه المادة في البلازما مضروباً بثابت .

وهذا الثابت هو مقدار كمية المادة المطروحة بالرشح الكبيبي،الذي يكون ضمن حالة الاستقرار **Steady state** مساويا تماماً لتركيز المادة في البلازما.

وبعبارة أخرى يكون :

$$\frac{U.V}{T} = \text{ثابت} = C$$

عندئذ يكون:

$$GFR = \frac{C}{P} \quad C=Constant \text{ ثابت}$$

وتكون تبدلات **GFR** متناسبة عكساً مع **P** :تركيز المادة بالبلازما.

لكن وجود مادة بهذه المواصفات شبه مستحيل تقريباً ومع ذلك بإمكاننا وضع المساوئ والمحاسن معاً بعين الاعتبار عند اختيار هذه المادة لقياس **GFR** .

قد تكون هذه المادة داخلية المنشأ أو خارجية المنشأ وفي كلا الحالتين يجب أن يكون للمشعر المثالي توزع آني وبشكلٍ حر ضمن الحيز خارج الخلوي .

وتدعى الطرق التي تقيس **GFR** باستعمال مشعرات مثالية تقريباً **بالمعايير الذهبية Gold standards** . وتعتمد هذه الطرق على تحقيق أكبر قدر ممكن من الشروط بأقل الأسعار وبما يناسب الحالات السريرية الموجودة بين الأيدي .

## 2 -الواصمات المستخدمة في قياس GFR : GFR Markers .

### 2 - 1 اليوريا Urea (المسماة بالبولة):

كانت من أوائل الطرق التي استخدمت لقياس GFR لكنها لم تحقق كثيراً من الشروط الهامة كواصم مثالي ومن أهم مساوئها:

a- أن إنتاجها في الجسم متفاوت ويعتمد بشدة على مدخولها من الطعام .
b- يتم استقلاب ربع كميتها في الأمعاء.
c- يعاد امتصاصها نسبياً و هذا العود في الامتصاص متفاوت عند الشخص الواحد .
d- تتأثر قيمة يوريا الدم بعدة عوامل منها أمراض الكبد المزمنة والإدمان على الكحول .
e- تتداخل بعض المواد مع اليوريا أثناء مقايستها مخبرياً مما يعطي قيماً إيجابية كاذبة ومن هذه المواد (البليروبين،الشحوم ،السلفوناميد،التتراسكلين ،حمض اليوريك..الخ ) أو قيماً سلبية كاذبة (كالليفودوبا- حمض الأسكوربيك ) .

**تصفية اليوريا:** لقد كانت من الوسائل المستخدمة قديماً وقد تمت الاستعاضة عنها بتصفية الكرياتينين في الثلاثينات من القرن الماضي وذلك لأن قيمة تصفية اليوريا لا تتجاوز نصف GRF المقدر بوسائل أخرى ويعود ذلك إلى خصائص اليوريا أنفة الذكر وبالتالي لا يمكن الإعتماد عليها.

### 2-2 الكرياتينين (Cr ) : CREATINE [9,10]

الكرياتينين هو أحد نواتج استقلاب الكرياتين والفسفوكرياتين المحتواة في العضلات الهيكلية ، لذلك يكون معدل الإنتاج اليومي للكرياتينين متناسب مع الكتلة العضلية ويعد ثابت تقريبا ً مع اختلاف ضئيل بين يومٍ وآخر ، ويتفاوت إنتاج الكرياتينين بشكل كبير عندما يحصل تبدل في الكتلة العضلية، وتبعا ً لذلك يتعلق تركيز الكرياتينين في الدم بالعمر والجنس . [9]

يتأثر تركيز الكرياتنين بالوارد الطعامي من البروتين ( اللحم خصوصا ً ) حيث ترتفع مستويات كرياتين المصل، وقد يشكل الكرياتينين الطعامي مصدرا ً لحوالي 30% من إجمالي إطراح الكرياتنين . [9]

<u>الكرياتينين</u>: مركب صغير ( وزنه الجزئي 113 دالتون ) لا يرتبط بالبروتينات البلازمية ويرتشح بشكل حر عبر حاجز الرشح الكبيبي .

**يمتلك الـ Cr إفراز نبيبي ويتم ذلك عبر إطراح الكاتيونات العضوية ويتم إحصار هذا الإفراز بواسطة بعض الأدوية ( كالسيميتدين Cimetidine والتريميثوبريم Trimethoprim) ويؤدي ذلك إلى نتائج إيجابية كاذبة ( أي قيم Cr المصل )،و عندما يكون الإفراز النبيبي لـ Cr ثابتاً يكون الاختلاف في مستويات Cr المصل والتصفية الكلوية له عاكساً للإختلاف في GFR .** [9]

تزداد نسبة الإطراح الكلوي الكلي للكرياتينين والعائد للإفراز النبيبي عندما تتناقص الوظيفة الكلوية [9] وبينما يزداد الإفراز النبيبي للـ Cr مع انخفاض GFR.

يتناقص الإطراح الكلي للـ Cr بسبب ازدياد التدرك خارج الكلوي للكرياتينين الذي يترافق مع انخفاض الوظيفة الكلوية وذلك من أجل تعويض الانخفاض في الكرياتينين المطروح في البول . يتم التدرك خارج الكلوي لـ Cr معوياً بواسطة بكتريا الأمعاء التي تحوله إلى $CO_2$ و Methylamine

**بالنتيجة :** يكون تركيز الـ Cr في البلازما في الحالات المرضية الكلوية فعلياً غير معبرعن قيمة GFR بسبب التدرك المعوي .وفي الحالات الطبيعية يكون تركيزه في البول معبر غير حقيقي عن قيمة GFR بسبب الإفراز النبيبي . [9]

تتم مقايسة الـ cr بطريقة جافيه اللونية لذا تتداخل المواد مولدة اللون معه مما يؤدي إلى نتائج خاطئة . فالغلوكلوز والفركتوز والبيروفات وحمض اليوريك وبعض بروتينات البلازما تؤدي لنتائج مقايسة مرتفعة مزيفة وقد يحصل الارتفاع بنسبة 20 % .

ويزداد بشكلٍ أكبر في حالات الحماض الكيتوني السكري أما في حالات الإعتلالات الكلوية فإن قيمة التداخل تقل نسبياً إذ أن قيمتها مهملة بالنسبة لقيمة cr المرتفعة جداً أنداك . [10]

**ملاحظة :** لقد تمت بعض التعديلات على طريقة جافيه التقليدية حيث تم إدخال عناصر مد مصة للبروتينات أو مبادلات للأيونات للتخفيف من العناصر المتداخلة .

والطرق الحديثة تستخدم المحلل الآلي Autoanalyzer الذي يعدل طريقة جافيه تلقائياً بعزل الـ cr لونياً عن مولدات اللون اللاكرياتينية وبالتالي يتم تفادي حدوث التداخل اللوني ما أمكن إذ أنّه من الصعب تفاديه بوجود مستويات عالية من الملونات كالبيليروبين. [9]

يعد الكرياتينين المصلي المشعر الأوسع استعمالاً لقياس GFR ، حيث أنه رخيص وسهل المقايسة ولكنه لسوء الحظ قليل الحساسية إذ ان GFR قد ينخفض إلى 50 % أو إكثر من ذلك قبل بدء ارتفاع مستويات كرياتينين المصل . [9,10]

ويبلغ المجال الطبيعي المعياري في المصل

0.7 – 1.36 mg / dl للذكور
0.57 – 1.13 mg/ dl للإناث

وتكون قيمة الكرياتينين في المصل أقل عند النساء بسبب نقص الكتلة العضلية .
ملاحظة:ان وجود قيمة cr المصل ضمن المجال الطبيعي لا تشير بالضرورة إلى وظيفة كلوية طبيعية . [9] .

## 2 -2 -1 تصفية الكرياتينين : (( Ccr )) Creatinine Clearance

يعد قياس تصفية الكرياتنين داخلي المنشأ اختبارا ً ملائما ً لتقييم GFR و هناك خطأان أساسيان يحدان من دقة وصحة Ccr
الأول: الإفراز النبيبي للكرياتنين ( حوالي 10 % ) لذا يتجاوز مقدار Ccr القيمة الحقيقية لـ GFR ( Over Estimation )وخاصة لدى مرضى آزوتيمية الدم [3]

- تقوم الستيروئيدات القشرية بخفض مستويات cr بالمصل كما يحصل عند مرض الإغتراس، لذا لا يستطيع cr هنا أن يعبرعن قيم صحيحة للوظيفة الكلوية وتظهر بعض الدراسات أن طريقة جافيه لمقايسة الـ cr المصلي والبولي تعطي الـ cr المصلي قيمة أعلى قليلا ً بينما لا يتأثر cr البول مما يعطي GFR قيمة كاذبة منخفضة قليلا ً.

ويعتقد أن هذا الخطأ يعاكس الخطأ الناجم عن الإفراز النبيبي مما يعطي قيمة معقولة لـ GFR بالنسبة للقيمة الحقيقية [9] .

- إن الإفراز النبيبي يتفاوت بين الأشخاص وعند الشخص الواحد ويزداد هذا الإفراز في بعض الحالات المرضية . [3]

الثاني: مشكلة جمع البول بدقة كعامل لا يمكن التغلب عليه بشكل عملي وذلك :

- لعدم امتثال المريض Patient Compliance .
- عدم القدرة على إفراغ المثانة بشكل كامل .

وقد تحل هذه المشكلة باستعمال القثطار البولي، لكنّ عدم ارتياح المريض لها وخطورتها في بعض الحالات يحدان من استعمالها . [9]
ومن أحد الحلول الممكنة قيام بعض الأشخاص المدربين بالإشراف على عملية جمع البول بمراقبة المرضى والإلحاح على التزامهم بعدم الإخلال بشروط جمع البول .

- قد ترتكب بعض الأخطاء التقنية التي تؤدي إلى خطأ في نتيجة تصفية الكرياتينين مثل التخزين المديد للبول الذي يرفع من قيم الكرياتينين البولية .حيث يسبب انخفاض الـ pH البولي على تحويل الكرياتين إلى كرياتينين . [9]

## قياس Ccr عن طريق جمع البول خلال 24 ساعة

يقاس الإطراح البولي للكرياتينين بقياس تركيز الكرياتينين في البول المجموع وتقاس قيمة cr المصل في عينة تؤخذ في بداية او نهاية جمع البول .

( يتم هذا القياس اعتماداً على الافتراض ان cr المصل يبقى ثابتاً طيلة فترة جمع البول أي خلال 24 ساعة وذلك بضبط الغذاء وعدم القيام بأي مجهود عضلي)

لكن معامل التفاوت Variation Coefficient لكرياتينين المصل بين يوم وآخر يساوي تقريباً 8 % [9] .

عندئذٍ يكون تذبذب مستويات CR المصل خلال 24 ساعة مصدراً آخر للخطأ وتحسب التصفية كما يلي : [9,10]

$$C_{cr} = * V$$

**حيث ان :**

تصفية الكرياتينين ( مل / د ) : $C_{cr}$

كرياتينين البول ( مغ /دل ) : $U_{cr}$

حجم البول ( مل ) في البول : V

24 ساعة أو 1440 دقيقة .

كرياتينين البلازما ( مغ / دل ) : $P_{cr}$

## 2.2.2 قياس GFR حسابياً :

لقد ظهرت الكثير من المقاربات التي تستخدم كرياتينين المصل مع الجنس و/ أو العمر و/ أو العرق، و/أو الوزن لتقدير GFR.

وتعتمد هذه الطريقة Approach على المبدأ التالي :

ضمن الشروط المثالية يكون GFRالمقاس بالكرياتينين **مساوياً** لمقلوب الكرياتينين المصلي **مضروباً** بمعدل ثابت لإطراح الكرياتينين .

أي أنه في الحالات المثالية فقط تكون تبدلات كرياتينين المصل متناسبة مع GFR.

ورغم استحالة تحقق الظروف المثالية ( بسبب تبدلات إنتاج الكرياتينين والإطراح خارج الكلوي والإفراز النبيبي ) إلا أن استخدام مقلوب قيمة الكرياتينين المصلي قد يعطي نتائج تقريبية للإستدلال لا أكثر **حيث أنه لا يمكن الاعتماد عليها بشكل قطعي** .

يوضح الجدول 7 معظم المعادلات المستخدمة:

TABLE 7 -- Formulae for Estimating Glomerular Filtration Rate Using Serum Creatinine and Other Clinical Parameters

| Formula | Units | Reference |
|---|---|---|
| (100/*Cr*) - 12 *if male* | ml/min/1.73 $m^2$ | Jelliffe [38] |
| (80/*Cr*) - 7 *if female* | | |
| (*Wt* · (29.3 - 0.203 · *Age*)/(*Cr* · 14.4), *if male* | ml/min | Mawer [39] [41] |
| (*Wt* · (25.3 - 0.175 · *Age*)/(*Cr* · 14.4), *if female* | | |
| (98 - 16 · (*Age* - 20)/20)/*Cr*, *multiply by* 0.90 *if female* | ml/min/1.73 $m^2$ | Jelliffe [40] |
| ((140 - *Age*) · (*Wt*))/(72 · *Cr*), *multiply by* 0.85 *if female* | ml/min | Cockcroft and Gault [42] |
| ((145 - *Age*)/*Cr*) - 3, *multiply by* 0.85 *if female* | ml/min/70 kg | Hull [43] |
| (27 - (0.173 · *Age*))/*Cr*, *if male* | ml/min | Bjornsson [46] |
| (27 - (0.175 · *Age*))/*Cr*, *if female* | | |
| 7.58/(*Cr* · 0.0884) - 0.103 · *Age* + 0.096 · *Wt* - 6.66, *if male* | ml/min/1.73 $m^2$ ($height^2$) | Walser [52] |
| 6.05/(*Cr* · 0.0884) - 0.080 · *Age* + 0.080 · *Wt* - 4.81, *if female* | | |
| 170 · $Cr^{-.999}$ · $Age^{-.176}$ · (0.762 *if female*) · (1.180 *if black*) · $SUN^{-.170}$ · $Alb^{.318}$ | ml/min/1.73 $m^2$ | Levey [53] |

الجدول 7 المعادلات المستخدمة لتقييم معدل الرشح الكبيبي باستخدام الكرياتينين المصلي بالإضافة إلى معالم سريرية أخرى

- تعد معادلة كوكرفت – غولت **cockroft – Gault** الأكثر استعمالاً لأنها تأخذ بعين الاعتبار معظم جوانب الاختلاف في كرياتينين المصل الشخصي كالعمر والجنس ولكن لها مساوئ عديدة منها :
  - أنها لا تقدّر الاختلاف في إنتاج الـ **Cr** بين الأشخاص من الفئة العمرية نفسها أو الجنس نفسه أو حتى عند الشخص نفسه لفترة معينة من الزمن .
  - تعطي هذه المعادلة قيماً أعلى لـ **GFR** عند الأشخاص البدينين والمتوذمين بالإضافة لأنها لا تأخذ بعين الاعتبار الإطراح خارج الكلوي والأخطاء المخبرية لمقايسة الـ **Cr** (9) .

- **معادلة MDRD :**

يعتقد أن هذه المعادلة هي الأفضل في تقييم **GFR** وقد استنتجت بعد دراسة كبيرة أقيمت على جمهره من المرضى ، و تدعى بدراسة تعديل النظام الغذائي في الأمراض الكلوية وتدعى أيضاً دراسة ليفي و زملائه ( **LEVEY** ) وقد اعتُمد في استنتاجها على مقايسة **GFR** بالنظائر المشعة وتستخدم فيها الكيمائيات البلازمية وخصائص المرضى .

من مساوئ هذه الطريقة أنها أجريت على مجموعة واحدة من السكان ولا يمكن تطبيقها على باقي المجموعات السكانية في العالم

**فمثلاً** : احتوت هذه الدراسة على بعض السكريين وعندما تم تطبيقها على عموم مرضى السكري أعطت قيماً غير حقيقية. (9)

**MDRD $_{GFR}$ = 1.86 * ( $P_{CR}$ )$^{-1.154}$ * age$^{-0.203}$ * 0.742 Women* 1.21 Afro –Americanes**

**النتيجة** : إن دور هذه الصيغ يتقلص مع الزمن لابتعادها عن المصداقية وعدم إثباتها للفعالية المرجوة . (9)

## 2 - 3 الإينولين INULIN

لطالما اعتبر الإينولين المعيار الذهبي خارجي المنشأ لتقييم **GFR** لكن ثمنه الباهظ وطريقته الخادشة يحدان من استعماله

**الإينولين** هو مكثور فركتوزي وزنه الجزئي ( **5200** دالتون ) ويعد مادة خاملة ولا يرتبط بالبروتينات البلازمية . يتوزع في السوائل خارج الخلوية ويرتشح بشكلٍ حر في الكبيبات ولا يعاد امتصاصه أو إفرازه بالنبيبات .

يتم حقن المريض بجرعة معلومة منه بشكل بُلعة **Bolous**، أو تسريب وريدي **INFUSION** ثم تجرى مقايسته في البول والبلازمة بطريقة قياس لونية لكن هذه المقايسة مهدرة للوقت.

لقد أصبح بالإمكان إضافتها للمحللات الآلية ، و يتم قياس الغلوكوز في معظم مقايسات الأينولين لذا لا بد عزله من العينة المقاسة أولاً . أو طرح قيمته من القيمة الكلية للعينة ، وقد يحدث بعض الخطأ عند المرضى ذوي المستويات المرتفعة من سكر الدم .

ويتم حساب تصفية الأينولين باستخدام تراكيزه في الدم والبول الذي تم جمعه في **24**ساعة حسب قانون التصفية العام . (9)

**ـ مساوئ هذه الطريقة :**

- بعض الخطورة المرافقة للقثطار البولي ورفضها من قبل بعض المرضى .
- عند جمع البول بالتفريغ المثاني قد لا يتم تفريغ المثانة بشكل كامل مما يزيد من نسبة الخطأ كما عند مرضى اعتلال البروستات .
- انزعاج المرضى من الحقن ووضع القُنَيّـةَ **Canula** في أذرعتهم.

**بالنتيجة :** قد تكون تصفية الإينولين دقيقة النتائج إلا أن تقنيات العمل والتكاليف الباهظة بالإضافة لعدم مطاوعة المرضى . يحدان من استخدامها .[9]

## 2- 4 النوكليدات المشعة : Radio Nuclide والتباين الإشعاعي Radio Conrast

يتم قياس **GFR** بواسطة النوكليدات المشعة بحساب التصفية البلازمية لجرعة محقونة وردياً من مشعر موسوم بمادة مشعة .**مثل** ($^{51}$**CR-EDTA**) الإيديتات الموسوم بالكروم ($^{99}$**TC-DTPA**) الديتيبيا الموسوم بالتكنيشيوم ($^{125}$**I-IOTHALAMATE**) اليوثالامات الموسوم باليود حيث يتم تتبع التلاشي الإشعاعي **Radiation Decay** في بلازما المريض المحقون في واحدة الزمن .

يعتمد هذا النموذج على التصفية البلازمية ويفترض فيه أن حجم توزع المادة المشعرة والإطراح الكلوي لها ثابتين مع الزمن . ولا يوجد للمادة إطراح خارج كلوي .[9] ثم يؤخذ من البلازما عدد محدد من العينات بفروق زمنية محددة وتحسب التصفية من المنحنى البياني للنقاط المقاسة وفقاً للصيغة التالية .

$$\text{CLEARACE} = V_O\ (\ LN\ (2)\ )\ /t_{1/2}\ )$$

حجم توزع المادة المشعرة **$V_O$ : Volume Of Distrition**

العمر النصفي لتلاشي الإشعاع في مستويات البلازما **$t_{1/2}$ :Half Life For Decay In Plasma Levels**

ثم تصحح القيمة الناتجة عن العلاقة السابقة بضربها بثابت التصحيح للارتفاع الطفيف لتركيز المادة في الوريد مقارنة مع الدم الشرياني ( حيث تطرح المادة بعد حقنها )

**وتعتبر التصفية المحسوبة بهذه الطريقة دقيقة جداً لكن لها مساوئ :**

- فهي مهدرة للوقت
- مزعجة للمريض
- غير ملائمة للعمل الروتيني و للمرضى بسبب اعتيان الدم المتكرر بفوارق زمنية محددة .

لذا تمت الاستعاضة عنها بطريقة أقل دقة ومضبوطية ولكن أكثر سهولة حيث أنها لا تحتاج إلى اعتيان البلازما على الإطلاق، إنما يتم استخدام آلة تصوير غاما **Gamma Camera** توضع فوق الكليتين بعد حقن المادة الموسومة لمقايسة الإطراح الكلوي للمشعرات المشعة **Radio Active Indicators**

يسمح هذا النوع من التصوير بمقايسة كمية ، ويستعمل فيها غالباً التكنيشيوم المشع واسماً لـ DTPA ، وأورثو يود الهيبيوران الموسوم باليود المشع I 123 .
ويتم تقييم الـ GFR بمساعدة تقنيات أخرى مرافقة كاستخدام عوامل التبيان الإشعاعي للكاميرا الغاما، كالتصوير الطبقي المحوري المحوسب، والمرنان المغناطيسي، ويمكن للتصوير بالنظائر المشعة أيضا أن يحدد معدل الجريان الدموي الكلوي بالإضافة للكثير من المعلومات السريرية الهامة كالفكرة التشريحية الدقيقة لوضع الكليتين ،والوظيفة الكلوية لكل من الكليتين على حدة .إذ أصبح بالإمكان حساب GFR لكل كلية على حدة وتعد هذه النقطة هامة في تقيم كلى المتبرعين في حالات الزروع الكلوية . (9)

***بالنتيجة*** إن أغلب المشعرات الموسومة بالنوى المشعة قريبة الخواص من الإينولين فهي لا ترتبط غالبا ً بالبروتينات البلازمية وترتشح بسهولة عبر الكبيبات ولا يتم عود امتصاصها أو إفرازها بالنبيبة، إلا أنها لا تخلو من العيوب إذ يعتبر هذا القياس مضراً بالبيئة وخطيراً على الحوامل والأطفال وقد سُجلت بعض حالات التفاعلات التحسسية ببعض المواد المشعة كاليود

## 2- 5 البروتينات منخفظة الوزن الجزيئي Low Molecular Weight Ptotein

يتم ترشيح بروتينات البلازما عامةً عبر الغشاء الكبيبي في الكلية، وذلك تبعاً للحجم الجزيئي Moleculer Size بحيث ينقص انتقال البروتينات عبر الغشاء كلما زاد حجم البروتين .
في الحالة السوية لا تظهر البروتينات ذات الوزن الجزيئي العالي في الرشاحة الكبيبية بينما يتم مرور كميات قليلة من الألبومين ( وزنه الحزيئي 69 كيلو دالتون ) ،ومن البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي إلى الرشاحة الكبيبية ، نتيجة لارتفاع تركيزها في البلازما أما البروتينات التي يتراوح وزنها الجزيئي ما بين 15 – 40 كيلو دالتون، فترشح بشكل أسرع وأكثر حرية وسهولة ولكن بكميات أقل بسبب انخفاض تركيزها بالبلازما .
ويتم غالباً إعادة امتصاص البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض بشكل فعال من الرشاحة ، ويتم تقويضها في النبيب الداني .
وعندما ينخفض GFR ترتفع تراكيز بعض هذه البروتينات في المصل بسبب نقصان تصفيتها وتراكمها في الدم بشكل عام ،ولكلٍ من هذه البروتينات صفاته الخاصة والتي

تحدد أهميته السريرية . لذا تم استخدام بعضها كواصمات داخلية المنشأ للوظيفة الكلوية الرشحية وأهمها

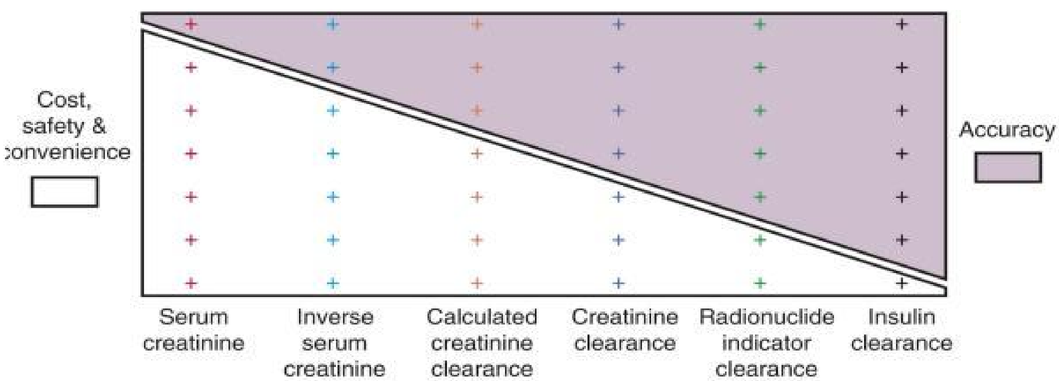
بيتا -2- ميكروغلوبولين β-2 Microglobulin
البروتين الرابط للرتينول Retional – Binding Protein
ألفا -1- ميكرو غلوبولين α 1 - Microglobulin

لكن أياً منها لم يستوفِ الشروط المثالية كواصم مثالي ويعود ذلك لتأثير عوامل غير كلوية على تراكيزها في الدم الدوراني كإفراز بعضها من قبل الخلايا الورمية ، أو ارتفاع تركيزها في الدم استجابةً لتفاعلات الطور الحاد ، أو ارتفاعها نتيجة لحدوث استجابة مناعية [7].

لذا لازال العلم يبحث في الواصم المثالي لـ GFR وتتوجه الأنظار حالياً نحو بعض هذه البروتينات كواصمات رائده لـGFR ومنها ما سيتناوله بحثنا هذا :

1- السيستاتين C 1 – Cystatin C
2- البروتين بيتا-تريس 2 – Beta – trace protein

يوضح الشكل 7 خلاصة الكلفة و الأمان و الملائمة مقارنةً بالدقة لكل من واصمات GFR




الشكل 7 الكلفة و الأمان و الملائمة مقارنةً بالدقة لكل من واصمات GFR

## 3. التعديل الطبيعي لـ GFR [9] GFR Normalization

يُعتمد GFR كمؤشر لوظيفة الكلية عند كل من الأسوياء والمرضى ، ونظراً للتفاوتات الفردية في العمر والجنس والعرق والوزن ... إلــخ ، تم اتخاذ مساحة سطح الجسم كعامل معدل لـ GFR ، وبالتالي تنسب قيمة GFR المقاسة بعد التعديل بمساحة سطح الجسم إلى واحدة ثابتة هي مل / د / **1.73** م2 حيث ان **1.73** م2 هي مساحة سطح الجسم المعيارية ويعبر عن مجال قياس GFR كما يلي

( **0** ــــــ **125** ) مل / د / **1.73** م2

وتحسب مساحة سطح الجسم كما يلي :

$$BSA_{(m2)} = W^{0.425}{}_{(kg)} * H^{0.725}{}_{(cm)} * 0.007184$$

عندئذ :

$$GFR = \frac{GFR\ Estimated * 1.73}{BSA}$$

( Normalized أو Adjusted )

حيث ان :

**GFR Estimated** : هي التصفية المقاسة المقدرة بـ مل / د

**BSA : Body Surface Area** مساحة سطح جسم المريض

# الفصل الرابع

# واصمات حديثة

# لمعدل الرشح الكبيبي

# CYSTATIN C

# &

# BETA- TRACE

# PROTEIN

### *CYSTATIN C*
### *السيستاتين C*

تعريفاً : سيساتين C ( Cys C ) هو بروتين منخفض الوزن الجزيئي غير مرتبط بالغليكوزيل **non glycosylated**، تم اكتشافه في البدايات كأحد مكونات السائل الدماغي الشوكي ، كما وجد في بول مرضى الغسل الكلوي [12] وزنه الجزيئي ( **13,359** ) دالتون وقد اشير اليه في البدايات ( في الستينيات ) بأسماء متعددة [14,13,12] اولها البروتين جاما تريس ( **γ_trace protein** ) ، و **post_Globulin_** ، و **γ CSF_** و ذلك قبل أن يتم تحديد تسلسل حموضه الأمينية . [12]



الشكل 8 بروتين السيستاتين c

إن تسلسل الحموض الأمينية للسيستاتين C المعزول من البول البشري هو الأول في تحديد العائلة الكبرى **Super Family** للسيستاتين (12) .

السيستاتين C هو فرد في عائلة مثبطات بروتياز السيستئين **cystein protease inhibitor** (18.16.13) .حيث تضم العائلة الكبرى للسيستاتين مجموعة كبيرة من بروتينات سابقة فعالة ضد البروتيازات من النمط بابايين **Papain_Type_Proteases** .

وتقسم العائلة الكبرى إلى 3 عائلات رئيسية (12)

1. السيستاتينات من النمط 1 ( **STEFINS** ) :
ومنها **B.A** وتتواجد بشكل رئيسي داخل الخلايا .

2. السيستاتينات من النمط 2
وتتضمن السيستاتين **SA.SN.C.D.E.M.F.G.S** وتتواجد خارج الخلايا

3. السيستاتينات من النمط 3
وتتضمن مولدات الكاينين ( **Kininogens** ) والبروتينات داخل الوعائية ( **Interavascular** ) .

و يعمل كل أفراد العائلة بآلية التثبيط التنافسي العكوس [15]

♦ السيستاتين c ، هو المثبط الأكثر فَعولية **Most Potent** لبروتيازات السيستئين ( مثل أنزيم الجسيمات الحالة للكاثبسين **B** **Lysosomal Cathepsine B** ) .
إن **Cys C** الناضج يتألف من **120** ثمالة حمض أميني **amino acid residues** و يتم اصطناعه في البداية كطليعة بروتين **preprotein** ذات ببتيد إشاري **Signal Peptied** من **26** ثمالة [12].

♦ ويعد وجود هذا التسلسل لببتيد قيادي كاره للماء في طليعة السيستاتين **C** مؤشراً قوياً إلى أن هذا البروتين يفرز بشكل طبيعي ويتواجد بشكل خارج خلوي [12] يتم التعبير عن هذا الجين **Cys C** بشكل واسع الانتشار في كل أنماط الأنسجة والخلايا ، ويتواجد بتراكيز عالية نسبياً في عدد من سوائل الجسم ، على الرغم من ان مستويات **mRNA** تتفاوت بعدة أضعاف بين الأنسجة [16] .

♦ لوحظ وجود فوارق في مستويات السيستاتين خارج الخلوية إذ أنها تتواجد بمستويات ميكرومولية في **CSF** والسائل المنوي، فيما أن تراكيزها في المصل و اللعاب و الدموع أقل بكثير [12,14] . يشكل **Cys C** في **( CSF )** أكثر من **90** % من التركيز المولي الكلي لمثبطات السيستئين بروتياز في حين أنه يشكل في الدم نسبة قليلة جداً من السعة المثبطة لبروتياز السيستئين .

♦ يعمل **Cys C** على تعطيل الإنزيمات الهدف سواء خارج أو داخل الخلايا ، بإتباع عملية الاسترداد ( عود القبط ) **Reuptake** [12].

♦ لا يعد **Cys C** من بروتينات الطور الحاد ويدعى الجين المسؤول عن اصطناعه **(House Keeping Gene)** [15,12].ويعني حرفياً جين الخدمة أو التنظيف
يتم تنظيم مستويات **Cys C** بشكل مرتبط بالإصابات و الاستجابات المناعية [13,.12].

♦ ويعمل **CYSC** أيضاً على تثبيط الليغومين **Legumain** الذي يدعى أيضاً ببتيداز الأسبار جينيل الداخلي **Asparaginyl Endopeptidas** والذي يقوم كالكاثبسين **S** بدور هام في عمل قسم **MHC Class II** في الخلية المقدمة للمستضد **Antigens Presnting Cell** . حيث يقوم **cys c** بتثبيط الكاثبسين الموجود في **APC** التي تقدح التفاعل المتواسط بالخلية التائية **T- cell** و كذلك يقوم بحماية النسج الضامة في الجسم من التخرب بواسطة الإنزيمات داخل الخلوية

♦ لقد تم تحديد طراز غير تثبيطي من التآثر بين **CYS C** و **Cystein Proteases** حيث يتم شطر **CYS C** بواسطة الكاثبسين عند الرابطة 12 **GLY – GLY** 11 إثر عملية تشكيل المعقد ( أي بعد قيام **CYSC** بعمله ) و نظراً لأن كلا البروتينين يقعان خارج الخلايا تم الاقتراح أن انشطاراً كهذا له أهمية فيزيولوجية كبيرة لضبط نسبة تثبيط بروتيازات السيستئين [12]

* بروتياز السيستئين : هو ( حال للبروتين ) والببتيد عند الحمض الأميني سيستئين ، هو موجود غالباً في الجسيمات الحالة . و منها الكاثبسينات والتي تدعى المجيّفات وأهمها **Cathepsine B** عند مواقع الالتهاب [17]

♦ يلعب السيساتين أيضاً دوراً آخر مستقلاً عن عمله في تثبيط البروتياز إذ يقوم بتنظيم تكاثر الخلايا الطبيعي والمتحول ( **Transformed** ) وبالتالي يثبط التحرك الخلوي للميلانوما ( الورم الميلانيتي ) **Melanoma Cell Motality** بالإضافة إلى دوره في مناهضة **antagoize** إنتقال إشارات عامل النمو β في الخلايا الطبيعية والسرطانية .

♦وقد أقترح أيضا أن لـ **Cys C** دوراً تنظيمياً في عمليات الالتهاب وذلك في عمليات تحت التنظيم **Down Regulation** لاستجابات الجذب الكيميائي للتفاعل المرتبط بالبلعمة **Phagocytosis** الخاص بالعدلات **Neutrophils** .[12]

♦من الخصائص الأخرى التي لا تتعلق بوظيفته الأساسية ( أي **Cys C** ) هي فوق تنظيم تحرير أكسيد النتريك ( **Nitric Oxide ( No** .

♦ ومن الخصائص الهامة بالنسبة للـ **Type 2 Cystatins** معالجة النهاية الأمينية للسلسلة الببتيدية للسيستاتين **N_Teminal Processing** الناجمة عن طفرة حيث لوحظت عملة تقليم ( اقتطاع ) **Truncation** للنهاية الأمينية للسيستاتين **C** في الجزئيات المكتشفة في بول مرضى الاعتلالت الكلوية [12] والبلغم القيحي **Purulent Sputum** والترسبات النشوانية في الأوعية الدماغية ،والسائل الدماغي الشوكي للمرضى المصابين باعتلال الأوعية النشواني الوراثي **Hereditary Amyloid Angiopathy** .[16]

قد ينخفض التأثير المثبط لـ **Cys C** على بروتيازات السيستئين خارج الخلوي بوجود الشكل المقطوع ( المقلم ) منه [12] وتنجم عملية التقليم عن حدوث انشطار حال للبروتين **Prteolytic** للـ **Cys c** الكامل الطول .

إن لكل من السيستاتين وتجذع النهاية الأمينية دوراً واضحاً في تحوير سلوكيات العدلات ( **Neutrophil Behaviour Modulation** ) . [12]

وكذلك يلعب **Cys C** دوراً تثبيطياً في التحويل داخل الخلوي لجزيء **MHC II** المتواسط في تقديم المستضدات في الخلايا المتغصنة **Dendritic Cells** وذلك بضبط تدرك السلسلة الثابتة **Invariant Chain** المتواسط في **Cathepsin**[13]

◆ أكدت النتائج الحديثة أن اصطناع **CYS C** يختلف بشكل واضح بين الخلايا المرتبطة ببعضها بشدة ويعود هذا النموذج التعبيري المتغاير إلى أن **CYS C** هو البروتين الجد ( السلف ) **Ubiquitous** في التعبير الجيني ولا يحتوى جينه على تتالي نكليوتيدي منظم واضح . [12]

◆ إن أي تبدل في توازن كل من الـ **CYS C** وبروتياز السيستئين يرتبط بالعديد من الحالات المرضية، فالسيستاتين **C** يلعب دوراً هاماً في أمراض الربو [19,18] والتصلب المتعدد [19,18] والالتهابات [21] والسرطانات [19,18] والإيدز [19,18] والأمراض القلبية [21,20] والفشل الكلوي ويعود ذلك إلى الانتشار الواسع جداً له خارج الخلايا ووظيفته المضادة للفيروسات والتي تم اختبارها في أوساط زرعية لخلايا مصابة بكل من فيروس شلل الأطفال والحلأ البسيط . [17]

وهذا يعطيه دوراً دفاعياً ضد العداوى الفيروسية و الجرثومية.

وعلى الرغم مما سبق ذكره ما تزال الدراسات تبحث في وظائف أخرى للسيستاتين **C** فالصورة لا تزال ناقصة وتركيزه في السوائل خارج الخلوية يرفع من أهميته السريرية بشكل كبير جداً . [19,12]

## سيستاتين C والوظيفة الكلوية :

إن تقصي ومتابعة الخلل في الوظيفة الكلوية والمرض الكلوي أمر هام لكن الأكثر أهمية من ذلك هو الكشف المبكر للخلل والحد من تطوره وخاصةً في الداء الكلوي المزمن .

ويعد **GFR** المقياس الأدق لتقييم وظيفة الكلية والمرض الكلوي، إذ تنخفض قيمته قبل ظهور العلامات والأعراض السريرية. وقد سبق لنا ذكر طرق مقايسته والمعالم ( الواصمات ) المستخدمة في ذلك ومساوئ كل منها ووجدنا ان الكرياتينين هو الواصم الأكثر استخداماً لكونه داخلي المنشأ ورخيص الثمن وملائم للعمل الروتيني اليومي لكنه غير دقيق ولا يمكن الاعتماد عليه في التشخيص المبكر للمرض الكلوي .

تتوجه الدراسات الحديثة **GFR** لاستبداله بالسيستاتين **c** وخاصة في التشخيص المبكر للمرض الكلوي وتقييم المرض في مراحله متوسطة الشدة **( Mild To Moderate Impairment )** ، وقد اكتشفه **Grubb A & Simonsen O** وزملاؤهم **(1985)** وأثبت أهميته كواصم لمعدّل الرشح الكبيبي [22]

فالسيستاتين **C** بروتين صغير الوزن الجزيئي ،داخلي المنشأ ،لا يتعلق بالعمر والوزن والجنس والكتلة العضلية والعرق [12] له معدل إنتاج ثابت في الجسم في جميع الخلايا ذات النوى ، ويتم ترشيحه بحرية في الكبيبات الكلوية ثم يعاد امتصاصه بشكل كامل

في النبيبات، ويتم تقويضه في خلايا النبيات الدانية فلا يعود للجريان الدموي مرة أخرى(23,18)

يعود رشحه عبر الكبيبات لصغر وزنه الجزيئي وشحنته الموجبة، إن هذه الحقائق عن السيستاتين **C** تنفي طريقة حساب تصفيته بجمع البول إذ انه لا يطرح في البول إنما قد يخرج مع البول بكميات أقل من زهيدة و لا تؤخذ بعين الاعتبار،و بالتالي يكفي تركيزه بالبلازما لحساب **GFR** (19,18,15).

لا يمتلك السيستاتين **C** نظماً يوماوياً وليس له إفراز نبيبي كالكرياتينين .

وقد اعتبرته معظم الدراسات التي أجريت عليه واصماً مثالياً لـ **GFR** أو أقرب ما يكون للمثالية (24,23,19,18)

وتركيزه الثابت في البلازما يجعله أيضاً معلماً جيداً ودقيقاً لمعدل الرشح الكبيبي.

لقد أظهرت العديد من الدراسات التي أجريت في السنوات الماضية وجود ارتباط بين **Cys C** و **GFR** بشكل كبيرو متفوق على ارتباط كل من الكرياتينين وتصفية الكرياتينين بـ **GFR** .(26,25,23) وقد ذهبت دراسة واحدة أو اثنتان إلى أنه لا فرق بينه و بين الكرياتينين من حيث الأهمية السريرية الكلوية (27).

ونسبة لثباتيته يمكن اعتيان المصل من المريض في أي وقت من النهار ولن يؤثر ذلك إطلاقاً على النتائج الكمية له (12)، لا يتأثر تركيز **Cyc C** بالمصل بالالتهابات والحمى و/ أو العوامل خارجية المنشأ (25) ولا تأثير لنوع المرض ونمط المعالجة على الخصائص اليوماوية لسيستاتين المصل (23) إلا أنه ما زال الجدل قائماً حول تأثر مستوياته المصلية بجرعات مرتفعة من الستيروئيدات القشرية فقد كانت مستوياته مرتفعة في دراسة أجريت على مرضى الربو**asthmatics** المعالجين بالستيروئيدات القشرية ' في حين أنها لم ترتفع في دراسة أجريت على أطفال لديهم متلازمة كلوية و يعالجون بالستيروئيدات القشرية . كما وجد في إحدى الدراسات تأثر مستوياته المصلية بشكل خفيف بالمعالجة بالمثبطات المناعية ( 28)

وتشير دراسات أخرى الى أن المجال -الطبيعي المرجعي للسيستاتين **C** في المصل بعد السنة الأولى من العمر ثابت تقريباً (20,12)

وقد لوحظ للسيستاتين **C** قيماً أعلى بشكل خفيف جداً قبل الشهر الثالث وبعد العقد السابع من العمر (20,12) لقد تم تقييم سيستاتين **C** كواصم كلوي أكثر حساسية من الكرياتينين عند حدوث التبدلات الطفيفية **Mild Changes In GFR** كمؤشرات باكرة للقصور الكلوي خفيف الشدة **Mild Renal Insuffeciently** (19,14,13) والمعرف بالمرحلة **2** من الداء الكلوي المزمن حيث **GFR** ( **89-60**) مل / دقيقة / **1.73**م**2**وتدعى هذه المرحلة بالمجال الأعمى للكرياتينين **creatinine blind range**(29,19) و خاصة عند مرضى الداء السكري بنمطيه والذين يشكلون أكبر

مجموعة من المرضى ذوي عامل الاختطار المرتفع لحدوث الفشل الكلوي [16, 17, 21, 30]

بالإضافة لكونه أفضل من الكرياتينين في الحالات الحادة كحالات الفشل الكلوي الحاد عند مرضى الحالات الحرجة **Critically ill** إذ أن مستوياته بالمصل تسبق الكرياتينين بالارتفاع أثناء ترقي المرضى . [30]

ولا تزال أهميته السريرية مجهولة تقريباً بالنسبة للمرضى في الحالات المتقدمة جداً **GFR < 15 ml/min/1.73 m²** وذلك لقلة الدراسات المجراة في هذه المرحلة [31]

ومن النتائج الهامة التي تم التوصل إليها أيضاً عدم تأثر السيستاتين بالبيلة البروتينية إذ يبقى **CYS C** واصماً ملائماً لـ **GFR** عند مرضى **GN** الذين لديهم بيلة بروتينية في مختلف مراحلها [32].

أما بالنسبة لمقايسة **Cys C** فقد تطورت طرق سهلة وسريعة لمقايسته في المصل والبلازما وباقي سوائل الجسم وهي ملائمة جداً للعمل الروتيني كالمقايسة العكرية المناعية **Immunoturbiodimetry** والمقايسة الكدرية المناعية المحفزة بالحبيبات **particle -enhanced Immunonephelometry** [33]

ولا تزال الحاجة قائمة لاستنتاج طريقة مقايسة معيارية لاستخدام السيستاتين **C** في المصل لحساب الـ **GFR** بدقة .

لقد تمت مقايسة السيستاتين **C** كواصم لـ **GFR** عند جمهرة كبيرة من المرضى ومنهم بعض الحالات الخاصة

## 1. الأطفال Pediatric

للسيستاتين **C** قيمة كبيرة عند هذه الفئة من المرضى المصابين بداء كلوي كمؤشر داخلي المنشأ أفضل وأكثر حساسية ونوعية من الكرياتينين ويعود ذلك لعدة أسباب كالكتلة العضلية المنخفضة عند الأطفال ، والتي تعطي عندهم قيماً منخفضة كاذبة للكرياتينين بالمصل . وصعوبة جمع البول لديهم لحساب التصفية خصوصاً عند المواليد الجدد [12]

إن السيستاتين **C** لا يعبر الحاجز المشيمي الجنيني بالمقارنة مع الكرياتينين [28] ومن ميزاته الخاصة ثبات تراكيزه في الدم بعد العام الأول من العمر ومساواتها بتلك التي للبالغين [19] بالإضافة لان **CysC** هو الواصم الوحيد الذي أعطى مصداقية عالية في قياس الـ **GFR** عند الأطفال المصابين بأذيات في الحبل الشوكي [14]

## 2. المسنين Elderly [34,12]

تنخفض مصداقية الكرياتينين لديهم لانخفاض الكتلة العضلية وانخفاض الوظيفة الفيريولوجية الكلية مع تقدم السن ( خلل في الإفراز النبيبي للكرياتينين ) لذا أبدى السيستاتين C تفوقاً على الكرياتنين في الأمراض الكلوية لدى المسنين

### 3. الحوامل Pregnant Women [35]

قد تتعرض الحامل لمقدمات الارتعاج Pre Eclampsia مما يؤدي إلى انخفاض في الوظيفة الكلوية لديها ومن الهام جداً الكشف عن هذا التراجع باكراً ما امكن وقد لوحظ أن السيستاتين C يحقق حساسية ونوعية أفضل بكثير من الكرياتينين في الكشف باكراً على هذا التراجع .

### 4. الداء الكبدي

ينخفض إنتاج الكرياتينين ويزداد إفرازه النبيبي عند مرضى التشمع الكبدي لذا تم استبدال الكرياتينين بالسيستاتين C لتقييم الوظيفة الكلوية عند هؤلاء المرضى [19]

### 5. المرضى الذين يتلقون علاجاً كيماوياً Patients Receiving Chemotherapy

هناك سببين لانخفاض الوظيفة الكلوية عند المرضى المعالجين كيماوياً (A) التخريب المباشر للأنابيب الكلوية بواسطة الأدوية الكيماوية ،و (B) . زيادة تراكم مستقلبات هذه الأدوية مما يخفض من قيمة GFR ،وفي الحالات الباكرة لا يستطيع الكرياتينين الكشف عن الخلل ويعطي غالباً قيماً كاذبة لذا قامت بعض الدراسات باستخدام مقايسة cys c بحساسية ونوعية مساوية لـ 100 % و 87 % للسيستاتين C مقابل 61 % و 89 % للكرياتينين على الترتيب [37,36,19]، بالإضافة إلى دوره في ضبط جرعات الأدوية المطروحة كلوياً و التي تستعمل بحذر في القصور الكلوي مثل topotecan

( hycamtin R ) [38].

## البروتين بيتاتريس
## BETA_ TRACE PROTEIN (βTP)

يعرف البروتين بيتا تريس ( BTP) بأنه بروتين سكري GLYCOPRTEIN منخفض الوزن الجزيئي ( 22-29 ) كيلو دالتون [40,39] ويعود هذا التفاوت في الوزن

الجزيئـــي إلـــى درجـــة الارتبـــاط بالغليكوزيـــل علـــى النهايـــة الأمينيـــة N
N_GLYCOSYLTION . ويتالف من 168 حمضاً أمينياً . [43,42,41]

تم اكتشافه أول مرة عام 1961 في السائل الدماغي الشوكي (CSF)، وهو إنزيم مخلق ( صانع ) للبروستاغلاندين D2 ويدعى prosragandin D synthase وينتمي إلى ( عائلة ) طائفة الليبو كالينات ( lipocalin super family) ويصنف كبروتين ليبوكاليني مفرز Secrtory .

لذا يطلق عليه أيضا $(L\text{-}PGD_2S)$ أي Lipocalin Type_Prostaglandin $D_2$ Synthase. يعد Btp بروتيناً فريداً إذ أن له وظيفة مضاعفة الأولى هي كونه أنزيماً مخلقاً للبروستاغلاندين $D_2$ والثانية فهي دروه كحامل Carrier للجزيئات الصغيرة أليفة الشحوم Lipophilic كالريتينول و الأصبغة الصفراوية Bile Pigments والهرمونات الدرقية [45,44] ويقوم بنقلها عبر الأغشية الخلوية وعبر الحائل الدموي الدماغي (BBB) والحائل الدموي الشبكي Blood_Retina Barrier و الحائل الدموي الخصوي Blood_Testis Barrier ... الـــخ. [46]

ملاحظة : للبروستا غلاندين D2 عدة وظائف أهمها : [43]

1. مثبط فعول potent لتكدس الصفيحات
2. له دور في تقلص واسترخاء العضلات الوعائية الملساء .
3. منظم داخلي لعملية النوم والاستيقاظ .
4. الاستجابة الألمية
5. تنظيم تحرير الهرمونات ودرجة حرارة الجسم .

## الأهمية السريرية لـ BTP

### 1. في الوظيفة الكلوية :

يعد BTP واصماً جيداً لـ GFR وأفضل من الكرياتينين إذ أنه ذو إنتاج ثابت في الجسم ولا يعتمد على الكتلة العضلية والعمر والجنس ولا يتأثر بتفاعلات الطور الحاد Acute Phase Reations [47,42]

يتم رشحه كبروتين صغير الوزن الجزيئي بحرية عبر الكبيبات الكلوية ثم يعاد امتصاصه في النبيبات بنسبة عالية . وبالإضافة لذلك يقوم BTP هنا بدوره ( كبروتين إفرازي ) كحامل بروتيني للجزيئات الأخرى التي يتم عود امتصاصها في النبيبات الدانية [48]

ولقد أظهرت بعض دراسات الكيمياء الهيستولوجية المناعية وجود جزيئات من البروتين BTP في النبيبات الدانية والخلال الكلوي عند الأسوياء ولم يتم إثبات

وجودها في المسراق الكلوي أو الكبيبات (48) و هذا يؤكد على دوره في النبيبات الكلوية كناقل.

ترتفع مستويات **BTP** المصلية في كثير من الأذيات الكلوية ويترافق هذا الارتفاع بانخفاض **GFR** وارتفاع مستوياته في البول أيضاً (48) وكان ذلك مميزاً عند مرض الداء السكري بنمطيه في المراحل الباكرة جداً من الاعتلال الكلوي الذي يحدث في سياق الداء السكري (50,49)ولا تزال الآلية الخاصة بمرض السكري غير واضحة تماماً (44) بالإضافة لاعتباره واصماً حساساً في المجال الأعمى للكرياتينين **Creatinin_Blind Range** حيث **ml/min (89-60) GFR** إذ أن مستويات الكرياتينين المصلية لا ترتفع عن مستوياتها الطبيعية حتى تنخفض قيمة الـ **GFR** لأقل من **50** % من قيمته الطبيعية (52,51)

وكذلك الأمر بالنسبة لجمهرة كبيرة من المرضى سوى السكريين كالأطفال والمسنين ومرضى ارتفاع الضغط الشرياني. إذ انه لوحظ أيضاً ارتفاع في مستويات **BTP** المصلية والبولية عند مرضى ارتفاع الضغط الشرياني الأساسي مقارنةً بالأسوياء وعلى الرغم من ابداء المرضى هنا وظيفة كلوية طبيعية ظاهرياً كما يدل على كون **BTP** مؤشراً جيداً ومنذراً للأذيات الكلوية تحت السريرية لدى مرضى **HTN** (50)

كما لوحظ ارتفاع في مستويات **BTP** المصلية عند مرضى المراحل المتقدمة من الفشل الكلوي ولم يثبت تأثر مستوياته بعملية الديال الدموي **Hemodialyisis** عند مرضى الفشل الكلوي الحاد (53) والمرضى ذوي المعالجة الكلوية التعويضية المزمنة **RRP** والمعالجين بالترشيح الديالي الدموي **Hemodialfiltration** (54)

وتعد خاصية عدم تصفيته بالديال هامة لكونه واصماً مناسباً وحساساً لمرضى المعالجة التعويضية **Renal Replacement Therapy** لتقييم الوظيفة الكلوية المتبقية **residual renal function**.

قد تعود آلية ارتفاع مستوى الـ **BTP** في المصل والبول إلى عملية التراكم البروتيني في الدم والذي يحدث إثر انخفاض معدل الرشح الكبيبي . (54)

أما عن ارتفاع مستوياته البولية على وجه الخصوص فتذهب بعض الدراسات إلى أن الدور الذي يؤديه الـ **BTP** بوظيفته كناقل نبيبي في الكلى يزداد في الاعتلال الكلوي بزيادة الإفراز النبيبي بالمعاوضة و هذا يجعله واصماً أكثر حساسية من البيلة البروتينية (55) ، ويعتقد أيضا ان له دوراً كبيراً في الديناميةالدموية في الكبيبات **Glomerular Hemodyamincs** بشكل خاص ومجمل الوظيفة الكلوية بشكل عام (48) بالإضافة لارتباطه الكبير بترقي الداء الكلوي (54) .

ولم يتم حتى الآن فهم الآليات الدقيقة لهذه الموجودات السريرية والكيميائية الحيوية (54)

وقد أجريت بعض الدراسات لحساب GFR عن طريق BTP لاستخدام معادلة حسابية تعتمد على تركيز BTP في المصل [46]

## 2. في الأذيات القلبية والوعائية Cardiovascular Injuries

يتراكم BTP أو ($L_PGD_2S$) في لويحات التصلب العصيدي في الشرايين الإكليلية في حالات التضيق الشديد أثناء الذبحة الصدرية فترتفع مستوياته **عدة أضعاف** [50]

ويرتفع تركيزه في هذه الشرايين أكثر من غيرها مما يدل على إفرازه وتصنيعه من قبل الخلايا القلبية والظهارة العصيدية وهذا يجعله واصماً لبعض الأذيات القلبية الوعائية [56,50]

## 3. في الأذيات العصبية :

يتم اصطناع BTP عند معظم الثدييات ويتم إنتاجه في السحايا الرقيقة Leptomeninges ، والغشاء العنكبوتي Arachnoid membrane ثم يفرز إلى السائل الدماغي الشوكي CSF . وهو مكون أساسي لبروتينات CSF ويشكل حوالي 3 % من مجموع بروتيناته . [57]

تملك جزيئات BTP المعزولة من البول والدم وزنا جزيئياً أعلى من ذلك الذي للجزيئات المعزولة من CSF ، على الرغم من تماثل تتالي الحموض الأمينية للبروتين ، إلا أن الاختلاف في الوزن الجزيئي يعود للبنية قليلة السكاريد Oligocacharide إذ تتفاوت درجة الارتباط بالغليكوزيل على النهاية الأمينية N . [44]

فالنمط المعزول من البول هو عبارة عن جزيئات لها سلسلة سكرية أطول وارتباط سيالي أعلى Higher Sialylatione من الجزيئات المعزولة من CSF والتي تملك سلسلة قليلة السكاريد مقطوعة النهاية Truncated وتدعى بالنمط الدماغي أو Brain Type.

وقد وجدت جزيئات BTP المرتبطة بالغليكوزيل والحمض السيالي فقط في الدم أما الجزيئات عديمة الارتباط السيالي فيتم تصفيتها في الكبد وتبقى الجزيئات المرتبطة بالسيال بالدم ليتم إطراحها حصريا عن طريق الكلى[58] وهذا الأخير هو النمط الدموي الذي يرتفع في الدم والبول أثناء الاعتلالات الكلوية. لذا لايعتقد أن للـ BTP إطراح خارج كلوي . ويزن النمط الدموي 26 كيلو دالتون بينما يزن النمط الدماغي 22 كيلو دالتون وذلك لحدوث عملية قطع للسلسلة الجانبية قليلة السكريد بالإضافة لغياب الارتباط السيالي فيه .

بالنتيجة يتم استقلاب الـ BTP عن طريق الكبد وعمليات التعديل ما بعد الترجمة [59]

لقد وجدت مستويات مرتفعة من BTP في الإفرازات الأنفية عند بعض المرضى ذوي اعتلالات الجهاز العصبي المركزي مما دل على تسريب ناسور CSF عن طريق الأنف إذ أن المفرزات الأنفية خالية تماماً من BTP لدى يعتبر الـ BTP واصماً حساساً ،ونوعي، ودقيق لثر السائل الدماغي الشوكي Liquorrhoea المؤهب لحدوث التهاب سحايا جرثومي خطر وخصوصاً عند الأطفال Bacterial Meningitis .[60] ويمكن الأعتماد أيضا على مستويات BTP في السائل الدماغي الشوكي كواصم ومشخص تفريقي للكثير من الأذيات العصبية ولا تزال البحوث تجرى للكشف عن المزيد من أهميته السريرية .

تتم مقايسة BTP بطرق سهلة وملائمة للعمل الروتيني باستخدام مقايسة الكدر المناعي المحفزة بالحبيبات Particle_Enhanced immunonephelometry باستخدام أضداد متعددة النسيلة ( أرنبية المصدر) ضد ( BTP ) [60] .

# القسم العملي

# القســـــــــم العملـــــي

## 1. هدف الدراسة:

يعد الكرياتينين الواصم التقليدي الأكثر شيوعاً لمعدل الرشح الكبيبي (GFR) نظراً لبساطة طرق مقايستهِ و رخص ثمنها ، على الرغم من كثرة مساوئه.

فالكرياتينين واصم منخفض الحساسية ،إذ قد ينخفض GFR بنسبة 50 % أو أقل قبل أن تبدأ مستوياته المصلية بالارتفاع.

وبالتالي تنخفض قدرة الكرياتينين على تقييم المرض الكلوي في مراحله الباكرة.

لذاكان الهدف من البحث :

a. دراسة الأهمية السريرية لكل من البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي
{ Cystatin C و ( βTp( Beta-trace protein} كواصمين جديدين لمعدل الرشح الكبيبي .

b. دراسة أهمية كل من ( Cystatin Cو βTP) في تقييم المرحلة المرضية لمرضى الداء الكلوي خاصةً في مراحله المبكرة أو ما يدعى (المرحلة العمياء للكرياتينين Stage (Of Creatinin Blind Range

c . مقارنة كل من Cystatin Cو βTP مع الواصم المستخدم روتينيا" لمعدل الرشح الكبيبي وهو الكرياتينين .

## 2. المواد والطرق المستخدمة Materials & Methods :

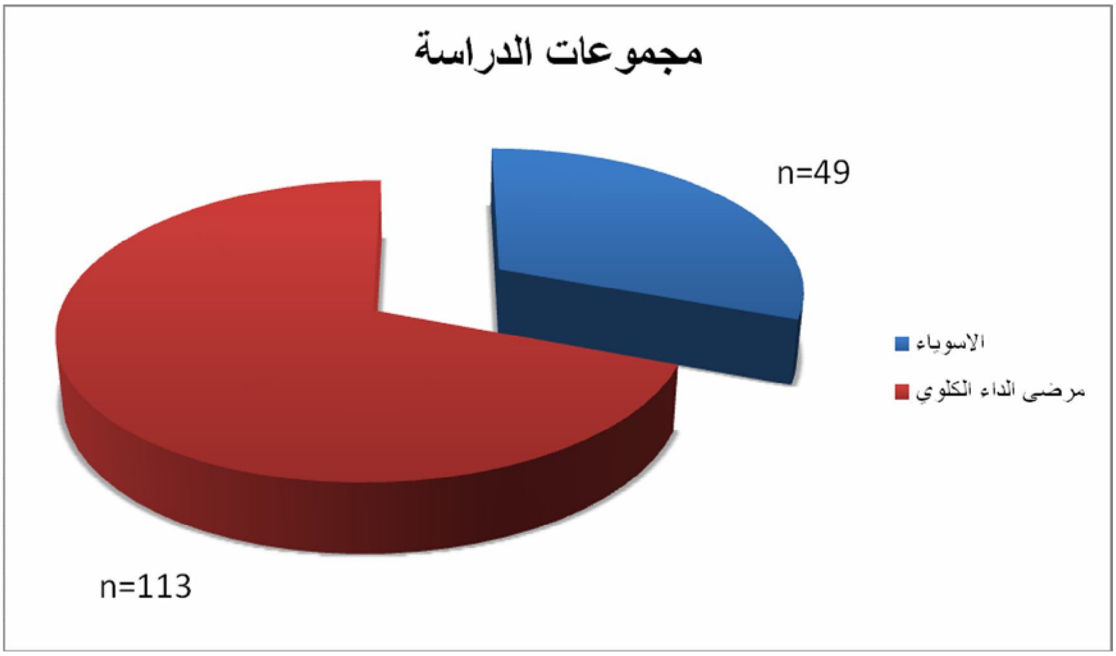
### 2-1 مجموعة الدراسة :

شملت الدراسة 162 شخصا" وزعوا على النحو التالي :

A - مجموعة الأسوياء(الشاهدة) : ضمت 49 شخصاً (30.3 %).

B- مجموعة مرضى الداء الكلوي : ضمت 113 مريضاً(69.7 %).

و يوضح الشكل 1 توزع هذه المجموعات .




شكل 1 يوضح توزع مجموعات الدراسة.

## 2-1- 1 المجموعة الشاهدة :

شملت أشخاصاً أسوياء ظاهرياً خاليين تماماً من أي داء سكري، أو كلوي ،أو كبدي، أو قلبي وعائي ،أو لديهم عامل اختطار كلوي كوجود قصة عائلية لداء كلوي وراثي ، أو داء مفصلي، أو تعرّضوا لعوامل الانسمام الكلوي كالأدوية والمعادن الثقيلة .

وكانت مستويات الكرياتينين في المصل لديهم حسب القيم المرجعية :

للذكور mg/dl (1.36- 0.73 )

للإناث mg/ dl (1.13 - 0.57 )

وقيمة GFR لديهم مقدرة بتصفية الكرياتينين حسب القيم المرجعية (4,11):

للذكور > 97 مل/ د / 1.73 م2

للإناث > 88 مل/ د / 1.73 م2

بلغت أعمارهم (20 – 65 عاماً) بمتوسط ( 43.7 ± 14.4 عاماً) وبلغ عدد أفرادها 49 شخصاً( 25 ذكوراً، و 24 إناثاً)

### 2-1-2 مجموعة مرضى الداء الكلوي kidney disease(KD) :

- شملت 113 مريضاً مصاباً بداء كلوي ظاهر أو خفي منهم 57 ذكور و 56 إناث ، تراوحت أعمارهم (20 – 65 عاماً) بمتوسط (44 ± 14 عاماً ) .
- تم تشخيص المرض لديهم اعتماداً على معدل الرشح الكبيبي بالإضافة للموجودات المخبرية و الاستقصاءات الشعاعية و نتائج الخزعة الكلوية (إن أمكن إجراء الخزعة)
- **تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بالاعتماد على تصفية الكرياتينين كمعيار قياسي لمعدل الرشح الكبيبي، كما يلي:**

1. **مجموعة I** : تتألف من مرضى الانخفاض الطفيف في GFRأي الانخفاض الخفيف في الوظيفة الكلوية mild reduction in GFR. حيث GFR ( 50 - 89) مل/ د / 1.73 م2 ، وقيم كرياتينين المصل ضمن مستوياتها الطبيعية . وتضم هذه المجموعة 61 مريض: 33 مريضاً من الإناث و 28 من الذكوراً . ( 54 % ) من مجموع المرضى .

وقد ضمت المجموعة :

- 30 مريضاً بالداء السكري منهم 16 مصابين بارتفاع الضغط الشرياني ، كان لدى 13منهم بيلة بروتينية و لدى 7 منهم بيلة ألبومينية .
- 7 مرضى بالذأب الحمامي الجهازي شُخصت لديهم آفة كلوية عن طريق الخزعة الكلوية
- مريضين مصابين بداء بهجت Bahget's disease،أحدهم لديه بيلة بروتينية .
- 8 مرضى بارتفاع الضغط الشرياني الأساسي ، 3 منهم لديه بيلة بروتينية .
- مريضة بالداء النشواني شخصت لديها آفة كلوية عن طريق الخزعة الكلوية.

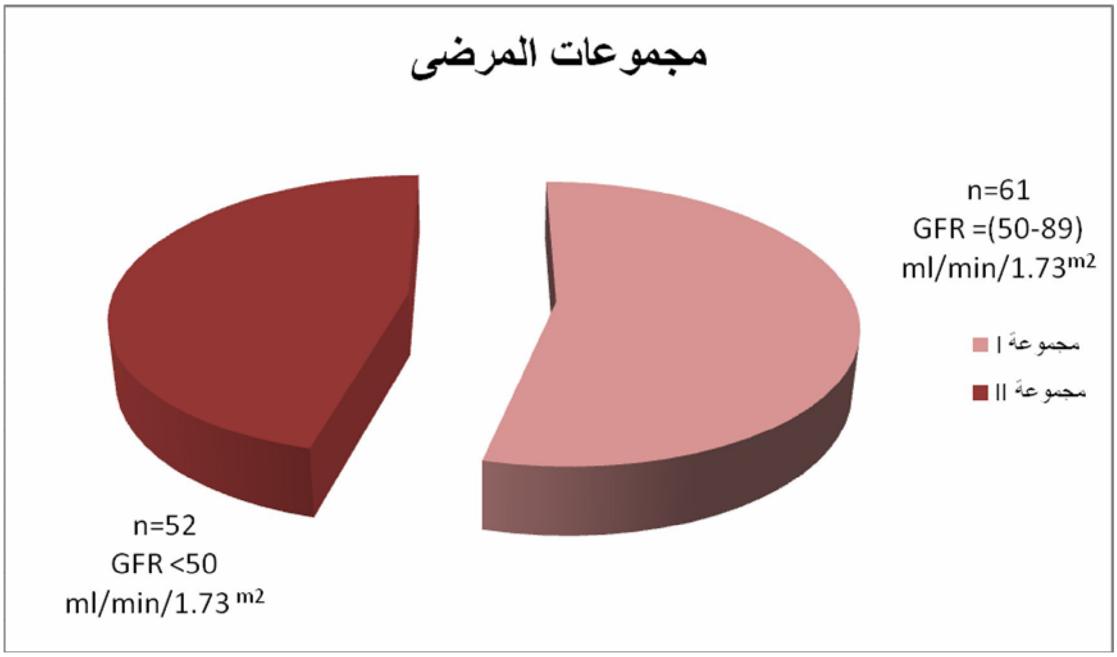
- مريضين معالجين كيماوياً
- مريضين مصابين بالداء الرثياني المفصلي RA تطورت لديهم بيلة بروتينية .
- 5 مرضى لديهم حصيات كلوية
- مريض لديه كلية متعددة الكيسات
- 3 مرضى لديهم ضمور كلية و أحدهم لديه تضيق في الشريان الكلوي .

.2 . **مجموعة II** : تتألف من مرضى الانخفاض المعتدل إلى الشديد في GFR ( moderate to severe reduction in GFR ) حيث GFR (15- 50 ) مل / د / 1.73م2.و قيم كرياتينين المصل مرتفعة عن مستوياتها الطبيعية . وتضم هذه المجموعة 52 مريض منهم 29 ذكوراً و 23 إناثاً و تشكل ( % 46 ) من مجموع المرضى .

و قد ضمت هذه المجموعة :

- 19 مريض بالداء السكري منهم 7 مصابين بارتفاع الضغط الشرياني .
- 4 مرضى بالذأب الحمامي الجهازي
- 6 مرضى بارتفاع الضغط الشرياني الأساسي
- مريضين معالجين كيماوياً
- مريضين مصابين بالداء الرثياني المفصلي RA
- مريضين لديهم كلى متعددة الكيسات
- مريضين لديهم أورام كلوية
- مريض يعاني من حصيات كلوية
- 14 مريض قصور كلوي مزمن تحت المعالجة .

ويوضح الشكل 2 توزع أفراد مجموعات مرضى الداء الكلوي اعتماداً على معدل الرشح الكبيبي




شكل 2 توزع مرضى الداء الكلوي KD اعتمادا على GFR

## 2-2 بطاقة استبيان البحث :

أخذت المعلومات من الأسوياء و المرضى بالاعتماد على بطاقة الاستبيان التالية

| | | |
|---|---|---|
| | **بطاقة استبيان للبحث** | رقم التسلسل: .................... |
| مريض ☐ | شاهد ☐ | |
| المشفى: ............................................ | التاريخ: ............................................ | الوقت: |
| ............................................ | | |
| الاسم: ............................................ | العمر: ............................................ | الجنس: |
| ............................................ | | |
| المهنة: ............................................ | العنوان: ............................................ | هـ: |
| ............................................ | | |
| الوزن: ..........................كغ | الطول: ............................م | BSA................ م2 |

**العادات الشخصية:**

- التدخين: ☐ لا ☐ نعم ← ..........
- الكحول: ☐ لا ☐ نعم ← ..........
- القهوة: ☐ لا ☐ نعم ← ..........
- الشاي: ☐ لا ☐ نعم ← ..........
- النشاط الفيزيائي: ☐ لا ☐ نعم ← ..........

**القصة المرضية:**

الشكوى الحالية: ..........

الأعراض: ..........

العلامات: ..........

قصة عائلية وسابقة: ☐ لا ☐ نعم ..........

درجة القرابة: ..........

**سوابق شخصية:**

1- داء سكري: ☐ لا ☐ نعم ⇐ النمط: ..........

2- ارتفاع الضغط الشرياني: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

3- اختلاطات قلبية أخرى: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

4- فرط شحوم: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

5- داء كبدي: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

6- داء مفصلي: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

7- اضطراب شوارد: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

8- إسهالات وإقياءات: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

9- وذمات ـ انصبابات: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

10- اضطرابات بالوظيفة الدرقية: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

11- انتانات أخرى: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

12- داء عصبي: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

13- أورام: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

14- جراحة سابقة: ☐ لا ☐ نعم ⇐ ..........

**الفحوص المجراة سابقاً:** ..........

..........

..........

**تطور المشكلة الكلوية:** ..........

| |
|---|
| **بعد زمن:** ...................................................................................................... |
| **الحميات الغذائية المتبعة:** .................................................................................. |
| **الأدوية المستعملة:** |
| **سابقاً:** كورتيزون: ...................... ميثيسللين: ...................... سيكلوسبورين: |
| ...................... |
| أمينوغليكوزيدات: ...................... ميثوتركسات: ...................... أخرى: ...................... |
| **معلومات أخرى:** ............................................................................................. |
| ............................................................................................................ |
| ............................................................................................................ |
| **تدبير المريض:** ............................................................................................... |
| ............................................................................................................ |
| **نتائج المعايرات:** |
| بول 24 ساعة: ............................................................................................... |
| كرياتنين المصل: ........................................................................................... |
| B-trace protein: .......................................................................................... |
| Cystatine C: ............................................................................................... |

## 3-2 الإعتيان SAMPLING :

تم جمع العينات من مرضى مستشفى الأسد الجامعي بدمشق بشكلٍ عام و مرضى شعبة أمراض الكلية بشكلٍ خاص ، و ذلك ما بين العامين (2008- 2007 ) .

### عينات بول 24 ساعة :

- تم جمع العينات كالتالي [10] :

- طلب من المريض تنفيذ التعليمات و الالتزام بها و إخبارنا بأي إخلال بها. وذلك لضمان الحصول على العينة الصحيحة .
- البدء بجمع البول عند الصباح بإهمال الإفراغ البولي الأول (العينة الصباحية الأولى ) و إطراحها جانباً.
- ثم جمع البول التالي و لمدة 24ساعة كاملة حتى صباح اليوم التالي بما فيه عينة البول الصباحي الأولى لليوم الثاني.
- وقد أجريت المقايسات على البول مباشرةً دون تجميده .

**عينات الدم :**

تم أخذ عينات الدم في صباح اليوم الثاني لجمع البول عند انتهاء المريض من الجمع ، وقبل تناول المريض لإفطاره الصباحي .

حيث بزلت العينات بواسطة نظام vacutainer باستخدام أنابيب جافة ، نبذت العينات بسرعة 4000 g لمدة 10دقائق للحصول على المصل الازم لإجراء المقايسات لكل من Cr , Cys C , βTP .

ثم وُزع المصل على أنابيب إبندورف Eppendorf صغيرة حفظت في الدرجة - 80 ℃إلى حين إجراء المقايسات عليها .

## 4-2 الطرق المستخدمة :

### 4-2 -1 مقايسة الكرياتينين في المصل و البول :

تمت مقايسة الكرياتينين في المصل و البول بالطريقة ذاتها باستخدام (طريقة 'Jaffe ) على جهاز Hitachi 912 في مخبر مشفى الأسد الجامعي بدمشق باستخدام طاقم جاهز لشركة روش الألمانية roche يعتمد على مبدألوني حركي . إذ يتفاعل الكرياتينين مع الكاشف المستخدم ( حمض البيكريك ) ***PICRIC ACID*** في وسط قلوي ليعطي معقداً بلون برتقالي مصفر يملك قمة امتصاص أعظمية عند طول موجة 505.

*CR* + *PICRIC ACID*

و تتناسب

شدة اللون مع تركيز الكرياتينين في العينة .

***الكواشف المستخدمة :***

R1: هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) 0.20 mol/l.

R2 : حمض البيكريك picric acid 25 mmol/l.

### 2-4-2 حساب GFR :

لقد اعتُمِدت تصفية الكرياتينين كطريقة معيارية لحساب معدل الرشح الكبيبي وفق القانون التالي :

Ccr : تصفية الكرياتينين مقدرة بالملّ/ دقيقة

Ucr: تركيز الكرياتينين في البول ب ملغ/دل

Pcr: تركيز الكرياتينين في البلازما (أو المصل) ب ملغ/دل

V: حجم البول مقدراً بالمل في زمن جمع البول 24 ساعة

ويتم تعديل قيمة GFR لمساحة سطح جسم المريض (BSA) بالنسبة لمساحة السطح المعيارية ( 1.73م2 ) [87 ,10,25]

## 2- 4- 3 مقايسة Cystatin C :

تمت مقايسة Cys C باستخدام عتيدة KIT جاهزة من شركة Dade Behring الألمانية وهو N-Latex Cystatin C Kit و ذلك على جهاز مقياس الكدر المناعي( BN Prospec Behringer Nephelometer ) و الذي يعتمد مبدأ المقايسة المناعية الكدرية المحفزة بالجزيئات Particle –Enhanced Immunonephelometry .

***مبدأ المقايسة*** :

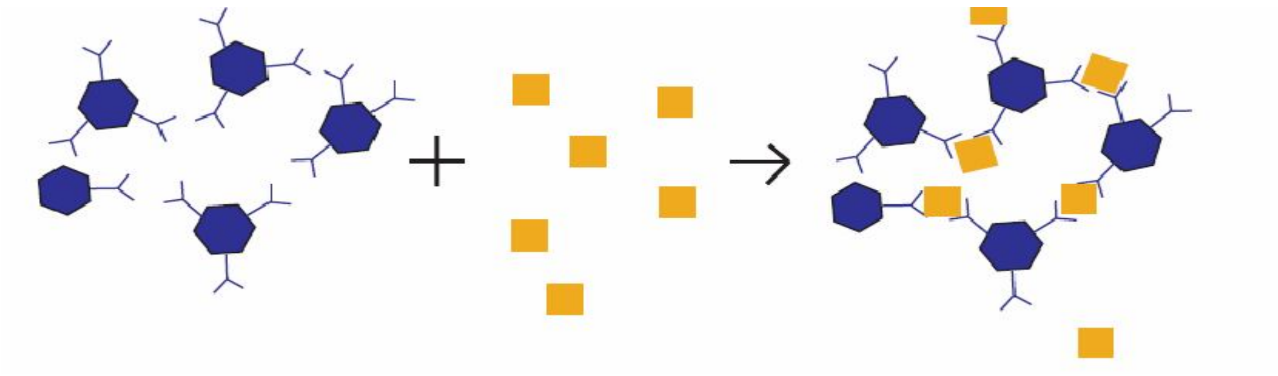
1 . تقوم جزيئات من البولي سترين مغطاة Coated بأضداد نوعية للسيستاتين C البشري بتشكيل كداسة Aggregate ، عند مزجها بالمصل البشري الحاوي على Cystatin C و ذلك من خلال الارتباط المناعي( ضد- مستضد) بين السيستاتين المصلي و أضداده .

2 .تقوم هذه الكداسة بتشتيت حزمة من الضوء تعبر خلال عينة المصل.

3 . تتناسب شدة الضوء المتشتت مع تركيز البروتين (Cystatin C ) في العينة .

4 . يتم حساب النتائج بمقارنتها بسلسلة من التراكيز المعيارية معلومة القيم من خلال منحنى السلسلة العيارية .

و يبين الشكل 3 الارتباط المناعي و تشكل الكداسة المناعية الكدرة من خلال ارتباط السيستاتين C بأضداده



Antibodies Cystatin C Aggregate

شكل 3 الارتباط المناعي و تشكل الكداسة المناعية الكدرة .

*الكواشف المستخدمة :*

- R1 :كاشف N-Cystatin : و يحتوي على معلّق من جزيئات البولي سترين المغطاة بما يقارب 0.03 g/l من أضداد السيستاتين البشري (المأخوذ من الأرنب ) .
- RA : N_ Cys C Supplementary : كاشف إضافي A . ويحتوي على غلوبولينات مناعية (مأخوذة من الأرنب ) 14 g/l في محلول دارئي Buffered .
- RB : N _Cystatin Supplementary : كاشف إضافي B . و يحتوي على محلول مائي ل Polyethylene Glycol Sorbitan Mono Laureate. 85g/L.

و Polyethylene Glycol Ether 27 g/L.

- مستويين من الشواهد Controls :

a) الشاهد level 1 .

b) الشاهد level 2

و هي عبارة عن عديد هلامي مجفّد lyophilized polygeline مع بروتين بولي من مصدر بشري ، وقد تم ضبط و معايرة تراكيز السيستاتين C فيها بشكل مرجعي بالنسبة للسيستاتين C المنقى purified .

***تحتوي العتيدة KIT على :***

- R1 : 3 عبوات كل منها 2مل .
- Ra: 3 عبوات كل منها 0.5 مل .
- Rb: عبوة واحدة 1.6 مل .
- Level 1 control : 3عبوات كل منها 1 مل .
- Level 2 control : 3عبوات كل منها 1 مل .

***مواد مرفقة بالعتيدة KIT :***

- عياري لإجراء السلسلة العيارية و المنحنى العياري N_Protein Standard UY .
- محلول غاسل (منظف ) جاهز للاستخدام Cleaner SCS . وهو NaOH < 2.0 % بالإضافة لمادة منظفة Detergent .
- محلول ممدِّد خاص بالجهاز N_diluent .

***المواد الحافظة المستخدمة بالطاقم Preservatives :***

- في الكاشف R1 : Gentamicin 6.25 mg/l ، Amphotricin 0.625 mg/l .
- الكاشف RA ,RB : sodium azide < 1 g/ 1 .
- الشواهد 2,1 : sodium azide < 1 g/ 1 .

***خطوات العمل :***

❖ تحضير الكواشف :

تحفظ جميع الكواشف بعد تحضيرها بدرجة (8-2 ℃ ) .

- R1 : سائل جاهز للاستعمال دون إضافات ، و لكن يجب رجّ العبوة برفق قبل الاستعمال و هي صالحة لمدة أسبوعين منذ الاستعمال الأول .

- الكاشف الإضافي : يؤخذ بالممص مقدار 0.5مل من RB و يضاف على عبوة RA و يمزج بلطف. و هي صالحة للاستعمال خلال اسبوعين من المزج .
- الشواهد 1,2 : تُحل المادة المجفدة باستخدام 1مل من الماء المقطر للعبوة الواحدة و ترجّ برفق لمدة 30دقيقة و هي صالحة لمدة 4 أسابيع بعد حلّها .
- العياري : عديد هلامي مجفّد lyophilized polygeline مع بروتين بولي من مصدر بشري ، وقد تم ضبط و معايرة تراكيز السيستاتين c فيها بشكل مرجعي بالنسبة للسيستاتين C المنقى purified . تُحل المادة المجفدة باستخدام 0.5 مل من الماء المقطر للعبوة الواحدة و ترجّ برفق لمدة 30دقيقة و هي صالحة لمدة أسبوعين بعد حلّها .

❖ طريقة المقايسة :

- يجب أن تكون جميع الكواشف بدرجة حرارة الغرفة قبل بدء العمل بها ( 15- 25 ) ℃
- تحضّر الكواشف و توضع بالجهاز بالإضافة للمعياري و المحلول الغاسل فيقوم الجهاز أوتوماتيكياً بإجراء سلسلة عيارية عن طريق التمديد على التسلسل Serial Dilution للمعياري باستخدام المحلول الممدد و من ثم يقوم برسم المنحني العياري .
- يقوم الجهاز بمقايسة 30عينة بآنٍ واحد ،و تقدّرمدة الاختبار الكلية لها بحوالي 20-30 د
- مقايسة العينة : تمدد العينة أوتوماتيكياً بمقدار 1:100 بواسطة محلول التمديد و تعطى النتائج النهائية للعينة مقدّرةً ب mg/l ، بعد حسابها من المنحنى العياري .
- تم ضبط جودة العمل باستخدام الشواهد level – 2 , level -1 .

- **2 -4 -4 مقايسة βtp :**

تمت المقايسة باستخدام عتيدة جاهزة لشركة Dade Behring الألمانية و هو N Latex βtp و ذلك باعتماد مبدأ الكدر المناعي Immunonephelometry ،وباستخدام جهاز Nephelometer BN Prospec الألماني و بذات المبدأ الذي تمت به مقايسة Cystatin C .

❖ الكواشف المستخدمة :

- كاشف N βtp Reagent : يحتوي على جزيئات البولي سترين المجقّدة المغطاة بأضداد لبروتين الـ βtp (مأخوذة من الأرنب ) و يحتوي الطاقم على 3 عبوات من الكاشف كل منها 2مل .
- الكاشف الإضافي N Tp Supplementary β Reagent : يحتوي غلوبولينات مناعية (أرنبية) في محلول دارئ ، تعمل على تثبيط تداخل العوامل الرثوية Rheumatoid Factors أثناء المقايسة . ويحتوي الطاقم على 3 عبوات من الكاشف كل منها 0.6 مل
- المادة الحافظة المستخدمة هي Sodium Azide < 1 g/L.

❖ خطوات العمل :

❖ تحضير الكواشف :

- كاشف Nβtp Reagent : تُحل المادة المجفدة باستخدام 2مل من الماء المقطر للعبوة الواحدة و ترجّ برفق لمدة 30دقيقة و هي صالحة لمدة 4 أسابيع بعد حلّها .
- الكاشف الإضافي N Tp Supplementary β Reagent، جاهز للاستخدام
- تحفظ الكواشف بعد تحضيرها بدرجة (2-8 ℃ )
- و تجرى المقايسة بنفس الطريقة التي أجريت بها للسيستاتين C .

❖ مواد مرفقة بالطاقم :

- عياري لإجراء السلسلة العيارية و المنحنى العياري N_Protein Standard UY و هو ذاته المستخدم لمقايسة Cys C .وتركيزه 1.36 للسيستاتين و 1.32 للTpβ.

- شاهد N Protein Control LC :تركيزه 1.74 mg/L و مجال القياس المقبول (2.09 – 1.39) وله الخواص الفيزيائية ذاتها التي لشواهد السيستاتين و يحل بالطريقة نفسها أيضاً.

- محلول ممدِّد خاص بالجهاز N_Diluent .

## 3.الدراسة الإحصائية

1. تم التعبير عن القيم المختلفة إحصائياً بحساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري و مجال القيم لكل مجموعة .

2. اعتُمد اختبار ستودنت ( student ( t- test لمقارنة الفارق في المتوسطات الحسابية فيما إذا كان الفارق جوهرياً و ذو دلالة إحصائية أم أنه ناجم عن المصادفة ..

3. تم اعتماد قيمة p – value عند مستوى الدلالة 0.05 كحد للاعتداد بالقيمة إحصائياً حيث

- $P < 0.05$ للاعتداد بالقيمة إحصائياً و الفارق الجوهري
- $P < 0.0001$ للأهمية الإحصائية المرتفعة (الاعتداد الإحصائي ذو القيمة المرتفعة) والفارق الجوهري الكبير .

4. الارتباط correlation

لدراسة علاقة الارتباط بين الواصمات المدروسة و معدّل الرشح الكبيبي تم اعتماد معامل بيرسون Pearson( r) حيث $r > 0.5$ للدلالة الإحصائية على وجود ارتباط جيد و يزداد الارتباط قوة كلما اقترب r من 1 .

5. تم اعتماد الحساسية sensitivity و النوعية specificity :

للمقارنة بين الواصمات المدروسة الجديدة و القديمة من خلال القوانين التالية :

حيث أن :

FN : False negative سلبية كاذبة

FP : False positive إيجابية كاذبة

# 4 الدراسة السريرية

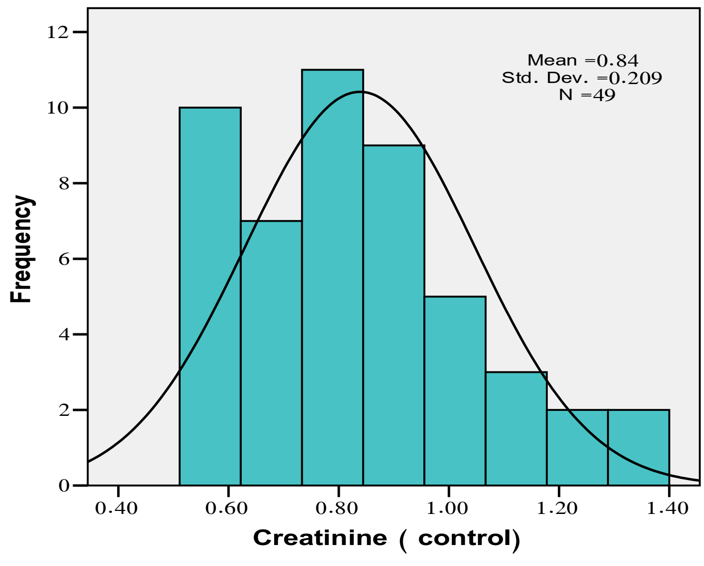
## 1-4 نتائج مقايسة الواصمات المدروسة عند مجموعة الأسوياء :

تمت مقايسة كل من الكرياتينين ، و cystatin c ، و βTP .في المصل عند 49 شخصاً سوياً بحيث تراوح GFR لديهم (97- 169) مل / د / 1.73م2 بمتوسط ( 124± 18) . ويوضح الجدول ( 1) مجال توزع القيم و نتائج حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري لكل من .Creatinine , cystatin c , βtp عند مجموعة الأسوياء مقارنة بالقيم المرجعية .

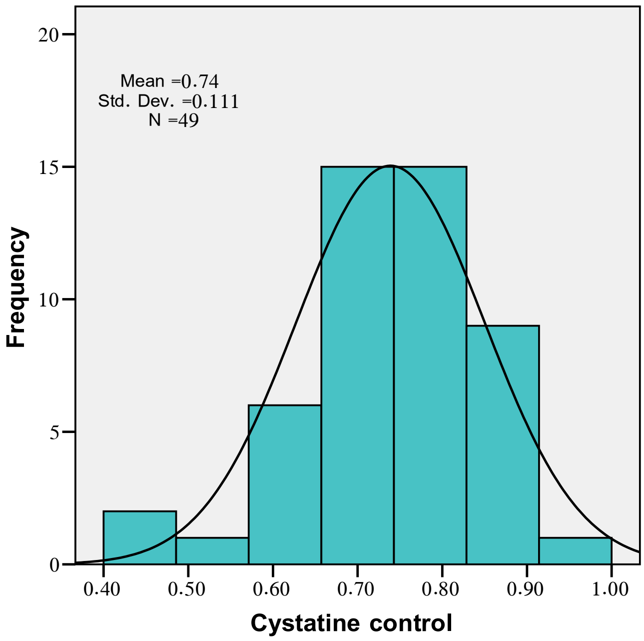
| الواصم / النتائج | Creatinine mg/dl | Cystatin c mg/l | Beta-trace protein mg/l |
|---|---|---|---|
| القيم المرجعية | ذكور 0.73 -1.36<br>إناث 0.57 -1.13 | 0.53-0.95 | 0.4-0.74 |
| مجال توزع القيم | 0.55 -1.38 | 0.4-0.93 | 0.23-0.78 |
| ± SD $\bar{x}$ | 0.84 ± 0.2 | 0.74 ± 0. 11 | 0.6 ± 0.12 |

الجدول 1 مجال توزع القيم و نتائج حساب $\bar{x}$ SD , للواصمات المدروسة عند مجموعة الأسوياء

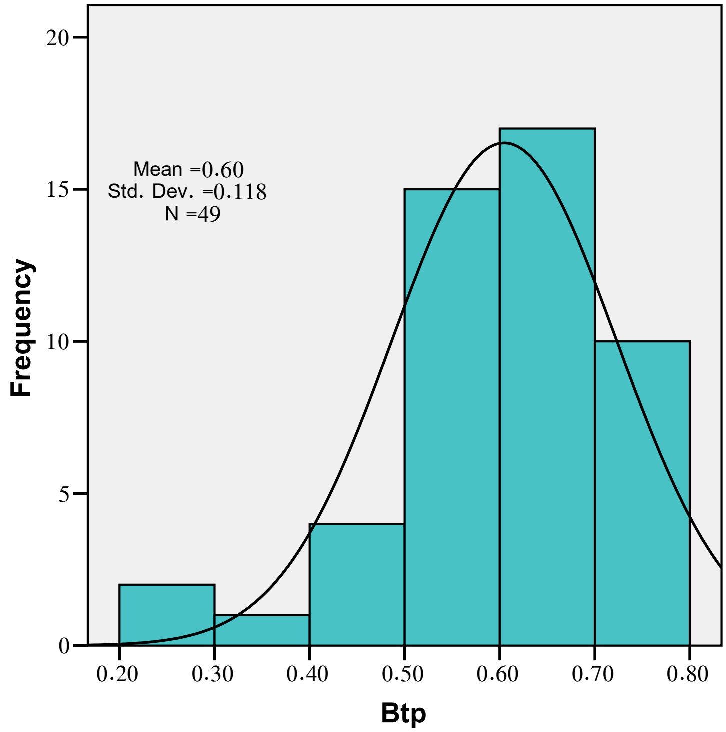
و توضح المخططات البيانية التالية 1( A) , 1( B) ,1 (C ) التوزع الطبيعي للواصمات الثلاث عند مجموعة الأسوياء .




المخطط 1(A) التوزع الطبيعي للكرياتينين عند مجموعة الأسوياء




المخطط (B) 1 التوزع الطبيعي للسيستاتين C عند مجموعة الأسوياء




المخطط (C) 1 التوزع الطبيعي للـ BTP عند مجموعة الأسوياء

## 4- 2 نتائج مقايسة الواصمات المدروسة عند مرضى الداء الكلوي :

تمت مقايسة كل من الكرياتينين ، و cystatin c ، و βTP في المصل عند 113 مريض بالداء الكلوي بما فيهم:

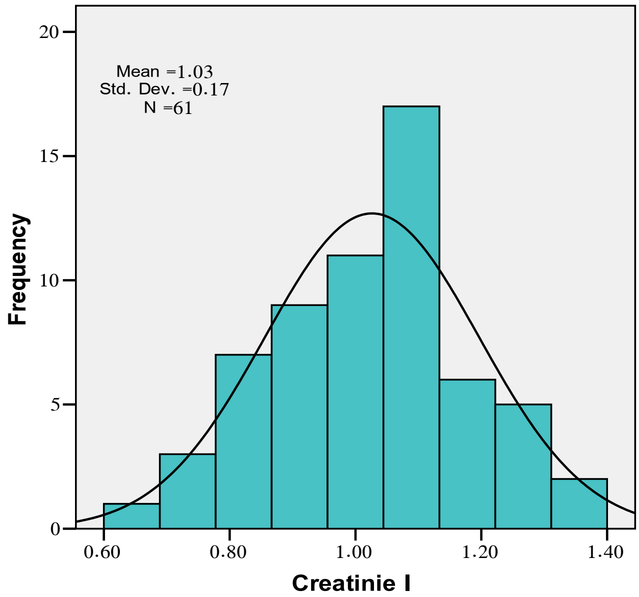
- المجموعة I ( 61 مريضاً لديهم انخفاض طفيف في GFR و قيم الكرياتينين المصلية طبيعية). وقد تراوح GFR لديهم ما بين 50.5 –89 مل / د / 1.73م2 بمتوسط ( 12.3 ± 67.7 ). و قد كانت قيم GFR للإناث < 88 مل / د / 1.73م2.
- و المجموعة II (52 مريض ليهم انخفاض معتدل إلى شديد في GFR و قيم الكرياتينين المصلية مرتفعة ) وقد تراوح GFR لديهم ما بين 15 – 49.7 مل / د / 1.73م2 بمتوسط ( 12 ±29.3 ) .

ويوضح الجدول 2 مجال توزع القيم و نتائج حساب المتوسط الحسابي و الإنحراف المعياري لكل من Creatinine , cystatin c , βtp. عند مجموعتي المرضى مقارنة بالقيم المرجعية .

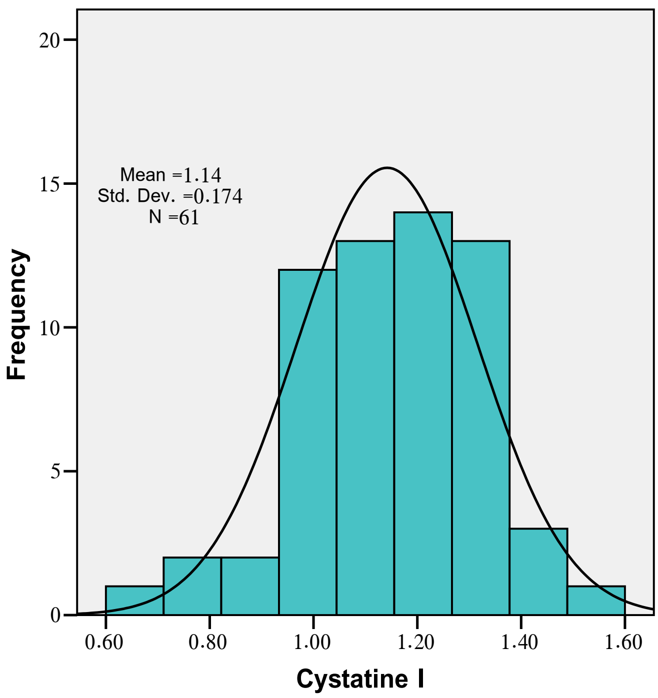
| Tp β mg/L | Cystatin c mg/L | CREATININE mg/dl | المعلم المدروس | |
|---|---|---|---|---|
| 0.4-0.74 | 0.53-0.95 | ذكور 0.73-1.36<br>إناث 0.57 -1.13 | القيم المرجعية | |
| 0.542 -1.37 | 0.66 - 1.5 | 0.63 – 1.34 | مجال توزع القيم | مجموعة I |
| 1.035 ± 0.2 | 1.14 ±0.17 | 1.03 ±0.17 | $\bar{x}$ ± SD | |
| 0.7 -9.6 | 1.39- 6.42 | 0.85-13 | مجال توزع القيم | مجموعة II |
| 2.7± 1.77 | 2.6 ± 1.2 | 2.8± 2.4 | $\bar{x}$ ± SD | |

الجدول 2 مجال توزّع القيم و نتائج حساب $SD\bar{x}$ , للواصمات المدروسة عند مجموعتَي المرضى .

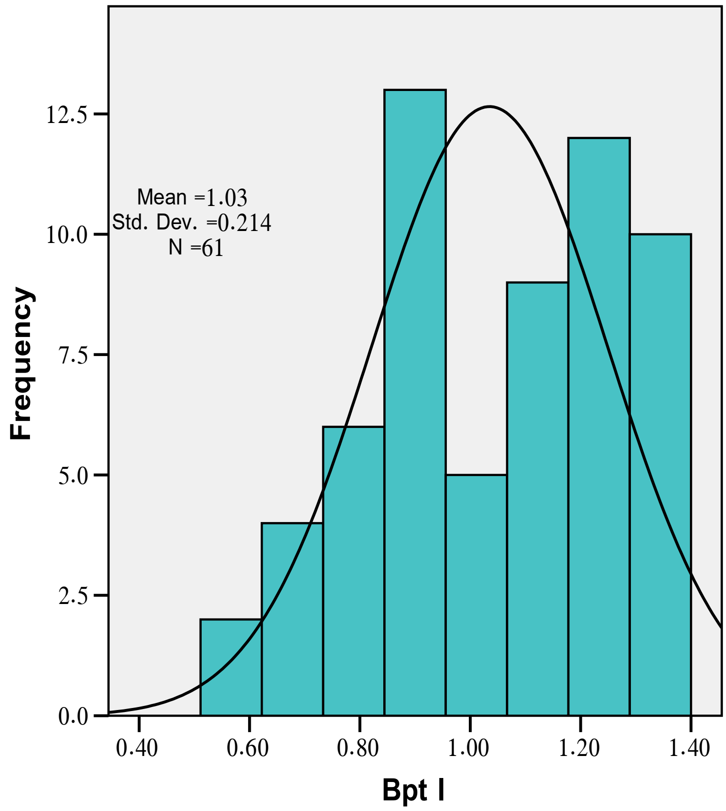
وتوضح المخططات (A) 2 , (B) 2 , (C) 2 التوزع الطبيعي للواصمات المدروسة عند مرضى المجموعة I :




المخطط (A) 2 التوزع الطبيعي للكرياتينين عند مرضى المجموعة I

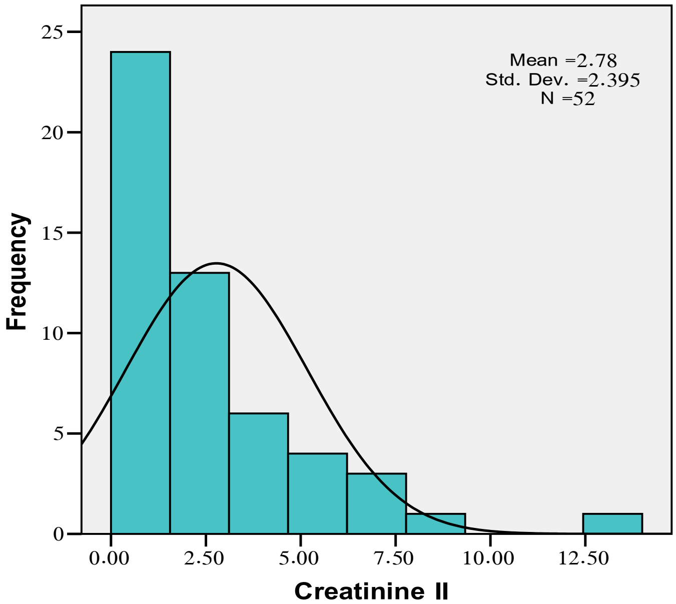


المخطط (B) 2 التوزع الطبيعي للسيستاتين C عند مرضى المجموعة I

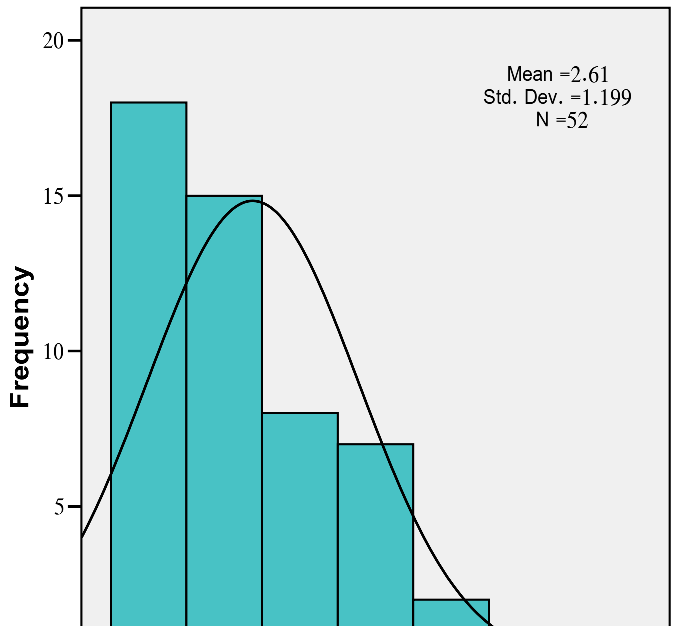



المخطط (C) 2 التوزع الطبيعي للـ BTP عند مرضى المجموعة I

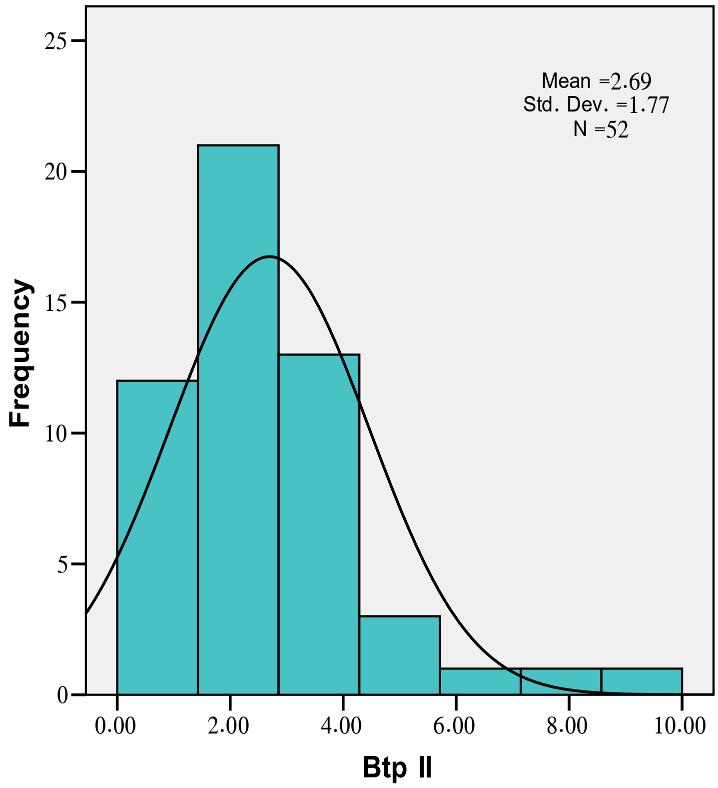
توضح المخططات(3 (A) , 3( B) ,3 (C  التوزع الطبيعي للمعالم المدروسة عند مرضى المجموعة II




المخطط (A) 3 التوزع الطبيعي للكرياتينين عند مرضى المجموعة II



المخطط (B) 3 التوزع الطبيعي للـسيستاتين C عند مرضى المجموعة II




المخطط (C) 3 التوزع الطبيعي للـ BTP عند مرضى المجموعة II

## مناقشـــــــــــــــــــــــــــــــــــة :

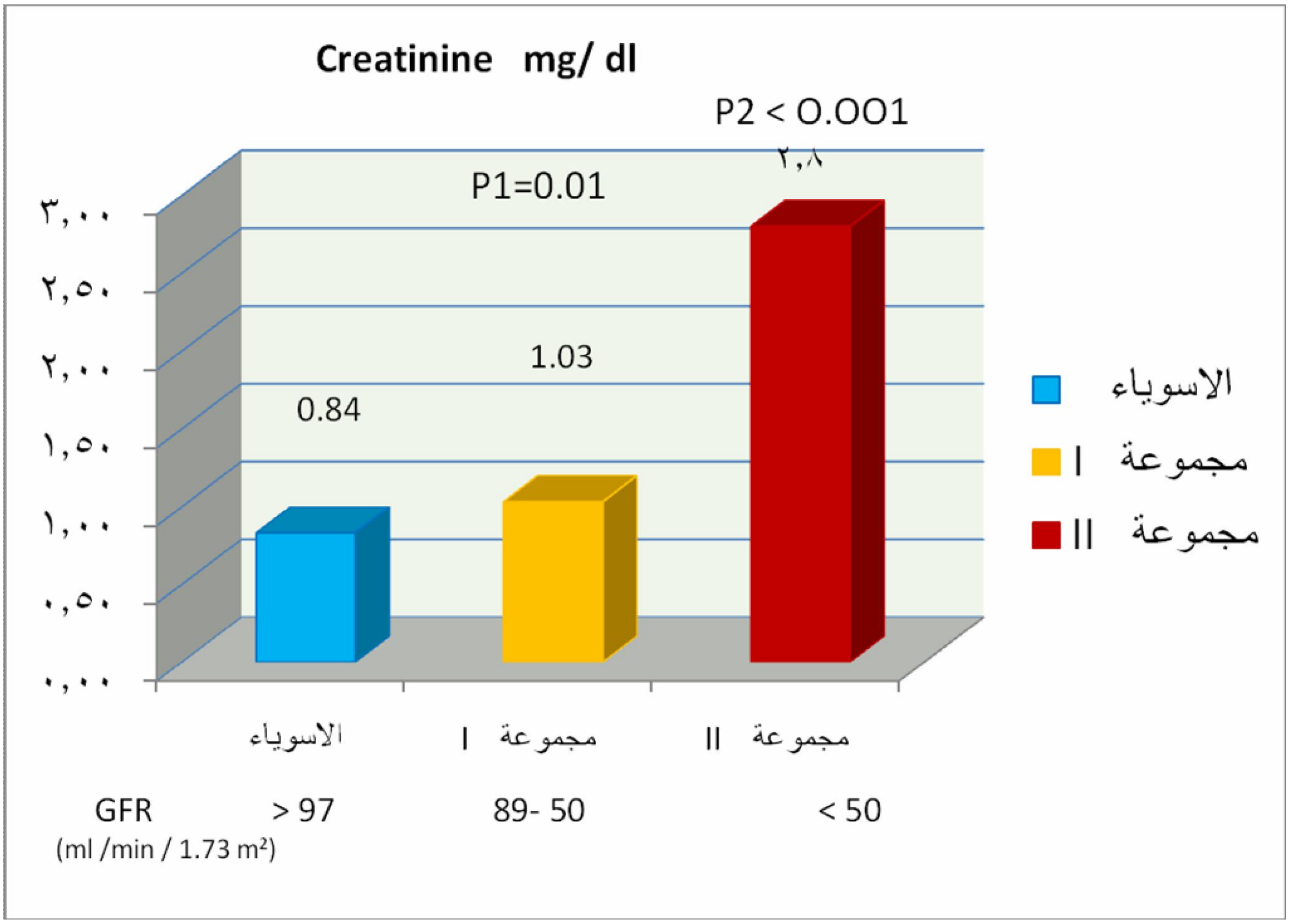
تراوحت قيم *الكرياتينين* عند مرضى **المجموعة I** ما بين ( 0.63 – 1.34 ) mg / dl و كانت هذه القيم مرتفعة عند 5 فقط من المرضى من أصل 61 مريضاً ( % 8.2 ) .أما مرضى المجموعة **II** فقد تراوحت القيم لديهم ما بين ( 0.85 – 13 ) mg / dl و كانت هذه القيم مرتفعة عند 40 مريضاً من أصل 52 مريضاً ( % 77 ) .

أما قيم *السيستاتين* C فقد تراوحت عند مرضى المجموعة **I** ما بين ( 0.66 – 1.5 ) mg /l و كانت هذه القيم مرتفعة عند 56 مريضاً من أصل 61 مريضاً ( % 91.8 ) .في حين كانت عند مرضى المجموعة **II** ما بين ( 1.39 – 6.42 ) mg /l و كانت هذه القيم مرتفعة عند جميع مرضى هذه المجموعة ( % 100 ) .

و بالنسبة لـ ***BETA- Tace protein*** كانت القيم للمجموعة **I** ما بين ( 0.542 – 1.37 ) mg /l و مرتفعة عند 53 مريضاً من أصل 61 و بنسبة ( % 86.9 ) أما المجموعة **II** فتراوحت القيم ما بين ( 0.7 -9.6 ) و كانت مرتفعة عند 51 مريضاً من أصل 52 و بنسبة ( % 98 ) من المرضى .

## 4- 3 نتائج مقايسة الكرياتينين :

يبين الشكل 4 مقارنة لقيم الكرياتينين المصلية عند مجموعة الأمراض الكلوية I و مجموعة الأمراض الكلوية II مع مجموعة الأسوياء .




الشكل 4 قيم Creatinine المصلية عند المرضى مقارنة بالأسوياء

**نلاحظ** وجود فارق جوهري و يعتد به إحصائياً في قيم الكرياتينين المصلية ما بين مجموعة الأسوياء و المجموعة I ذات الانخفاض الطفيف في معدّل الرشح الكبيبي حيث كانت قيمة P= 0.01 و هي اقل من مستوى الدلالة 0.05 . و كذلك الأمر فقد كان الفارق جوهرياً و

معتدّاً به إحصائياً في قيم الكرياتينين المصلية ما بين مجموعة الأسوياء و المجموعة II ذات الانخفاض المعتدل إلى الشديد في معدّل الرشح الكبيبي حيث كانت قيمة $p< 0.001$ .

## مناقشة نتائج مقايسة الكرياتينين:

إن الكرياتينين هو أحد نواتج استقلاب الكرياتين و الفسفو كرياتين المحتواة في العضلات الهيكلية وهذا يجعل مستوياته الطبيعية في الدم مرتبطة بشكل مباشر بالكتلة العضلية للشخص، وبالتالي بالعمر والجنس تبعاًلهذه الكتلة ، وما إن يُطرح الكرياتينين عبر الكلى راشحاً بحرية خلال الكبيبات الكلوية ،حتى يخرج مع البول . تقوم النبيبات الكلوية أيضاً بإفراز جزء صغير من الكرياتينين المصلي ، وينجم عن ذلك كله تفاوت في مستويات كرياتينين المصل السوية بين الاشخاص من جهة و لدى الشخص الواحد من جهة أخرى ، وتبقى مستوياته طبيعية في الدم حتى تنخفض الوظيفة الكلوية بمقدار 50% وبالتالي تصبح قيمة GFR أقل من 60- 50 مل /د/ 1.73م2، ويعزى ذلك للمعاوضة الكلوية أثناء ترقي الداء الكلوي والتي تقوم بزيادة الإفراز النبيبي للجزيئات المطروحة.

وبالتالي تبقى مستويات كرياتينين المصل سوية عند مرضى الداء الكلوي في مراحله الباكرة والتي تدعى ( المجال الأعمى للكرياتينين) وما إن تفقد الكلية قدرتها على المعاوضة حتى يبدأ الكرياتينين بالتراكم بالدم و ترتفع مستوياته معلنةً فقدان الكلية لأكثر من نصف وظيفتها[3] .

وبذلك نفسر كيف كانت غالبية نتائج مرضى المجموعة I ( 92% ) لاتزال ضمن الحدود الطبيعية وأقرب قليلاً للحد الأعلى الطبيعي منه للأدنى لذا نجد الفارق بين متوسطات القيم جوهرياً و معتداً به إحصائياً فيما بين المجموعة I و الأسوياء و هذا منطقي لكون الكرياتينين واصماً للوظيفة الكلوية .

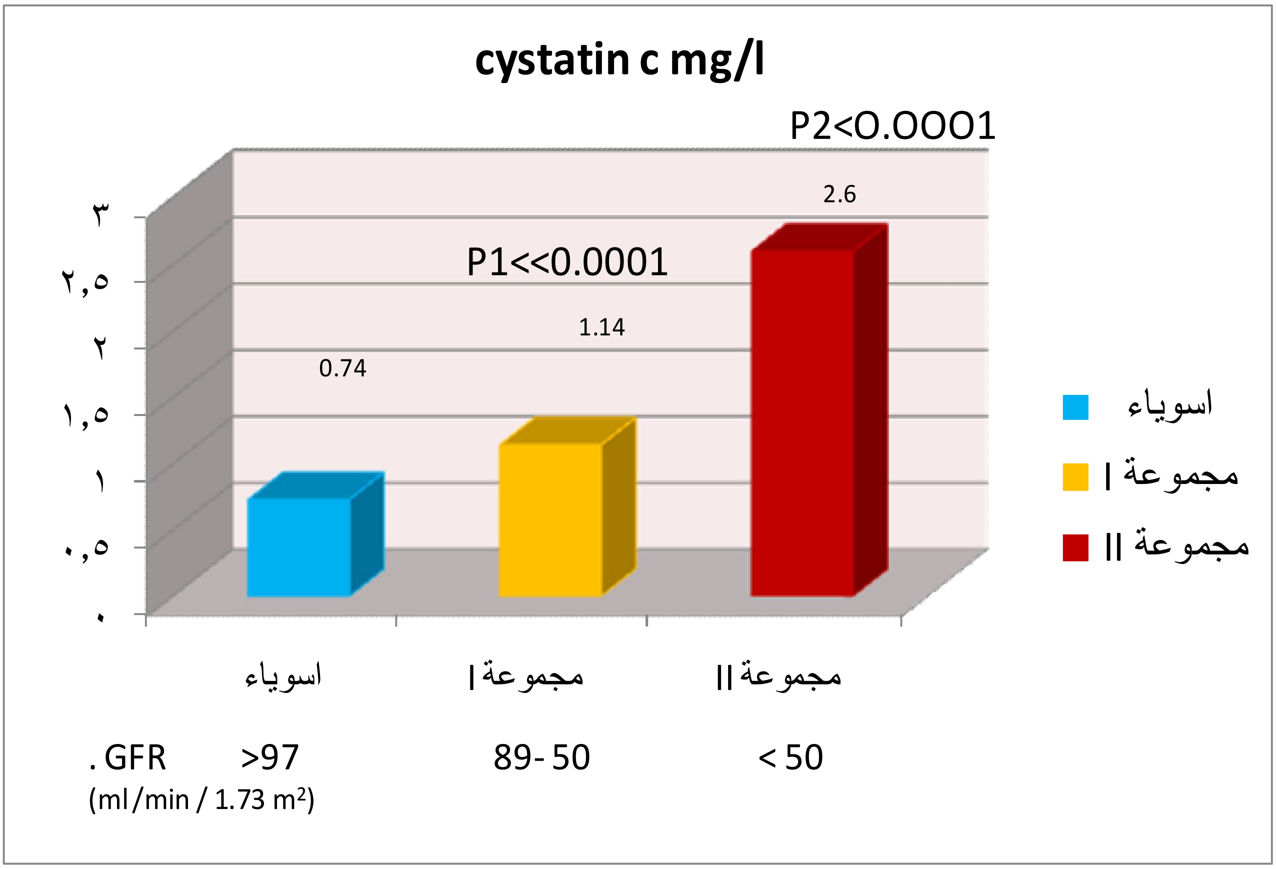
أما قيم الكرياتينين المصلية لدى المجموعة II فكانت مرتفعة بشكلٍ واضح عن القيم السوية، وقيمة $P< 0.001$ , والفارق كبير و له دلالة إحصائية أعلى من تلك التي للمجموعة I ،و ذلك لأن الكرياتينين أعمى في تمييز المرض عندما تكون $GFR < 50\ \%$ .

و بالنتيجة نؤكد على الأهمية السريرية للكرياتينين كواصم لمعدّل الرشح الكبيبي GFR بشكلٍ عام، و لكن تنخفض هذه الأهمية في المراحل الأولى للمرض الكلوي

{ حيث $GFR\ (89 - 50)\ ml / min / 1.73m^2$ } لانخفاض حساسية الكرياتينين والتي تكاد تكون معدومة في هذه المرحلة ففي دراستنا كانت القيم مرتفعة عند 5 فقط من أصل 61 مريضاً، وكان هذا الارتفاع طفيف جداً ولا يعبر عن حجم المشكلة الكلوية إذ قد يعزى إلى التداخل اللوني أثناء المقايسة أو حدوث إحصار للإفراز النبيبي نتيجةً لتناول بعض الأدوية كالسيميتيدين .

## 4-4 نتائج مقايسة Cystatin C :

يبين الشكل 5 مقارنة لقيم Cystatin C المصلية عند مجموعة الأمراض الكلوية I و مجموعة الأمراض الكلوية II مع مجموعة الأسوياء.




الشكل 5 قيم CYS C المصلية عند المرضى مقارنة بالأسوياء

نلاحظ وجود فارق جوهري يعتد به إحصائياً لدرجة كبيرة جداً في قيم Cystatin C المصلية ما بين مجموعة الأسوياء و المجموعة I ذات الانخفاض الطفيف في معدّل الرشح الكبيبي حيث كانت قيمة P<< 0.0001 .

و كذلك الأمر فقد كان الفارق جوهرياً و معتداً به إحصائياً في قيم Cystatin C المصلية ما بين مجموعة الأسوياء و المجموعة II ذات الانخفاض المعتدل إلى الشديد في معدّل الرشح الكبيبي حيث كانت قيمة $P < 0.0001$ .

## مناقشة نتائج cystatin c :

إن السيستاتين c بروتين صغير الوزن الجزيئي 13.4 kd يُنتج بشكلٍ ثابت من جميع خلايا الجسم و يطرح كلوياً ، إذ أنه يرشح بحرية عبر الكبيبات الكلوية و يعاد امتصاصه في النبيبات الكلوية دون عودتهِ للدوران ثانيةً حيث يتم استقلابه في خلايا النبيبات، و لا يطرح في البول و ليس له سبيل إطراحي آخر سوى الرشح الكلوي لذا يعد الارتفاع الطفيف في مستوياته المصلية بمثابة مرآة عاكسة لأدنى انخفاض في GFR، و هذا ناجم عن التراكم البروتيني في الدم ،العائد لانخفاض رشحه خارج الجسم و انخفاض تدركه الكلوي.
وبهذا يكتسب CYSTATIN Cأهمية و حساسية مرتفعة للمراحل الباكرة للداء الكلوي ، وتشير نتائجنا إلى وجود فارق جوهري كبير جداً و ذو دلالة مرتفعة إحصائياً لدى مقارنة المجموعة I بالأسوياء فكانت قيمة مستوى الدلالة $P << 0.0001$ ، في حين كانت $P = 0.01$ للكرياتينين عند مقارنة ذات المجموعة I بالأسوياء . و هذا يتماشى مع ارتفاع قيم Cys c المصلية مقابل قيم الكرياتينين الطبيعية . وبذلك يكتسب cys c أهمية سريرية لكشف الداء الكلوي في بداياته حين يعجز الكرياتينين عن ذلك . وقد توافقت نتائجنا مع دراسة [29] Hoek FJ et al ( 2003).
و تجدر بنا الإشارة إلى أن المرضى ذوي البيلة الألبومينية الطبيعية و المرضية كانت قيم السيستاتين c لديهم مرتفعة في حين كانت قيم الكرياتينين لا تزال سوية ، وقد توافقت نتيجتنا مع دراسة V.Viswanathan et al ( 2005 ) [24].

ومن ناحيةٍ أخرى للسيستاتين C أهمية سريرية كبيرة أيضاً كداعم تشخيصي للمرض لدى مجموعة المرضى II مقارنةً بالأسوياء وقيمة $P<0.0001$ . و تكمن الأهمية الأكبر في هذه المرحلة في متابعة ترقي الداء المزمن .

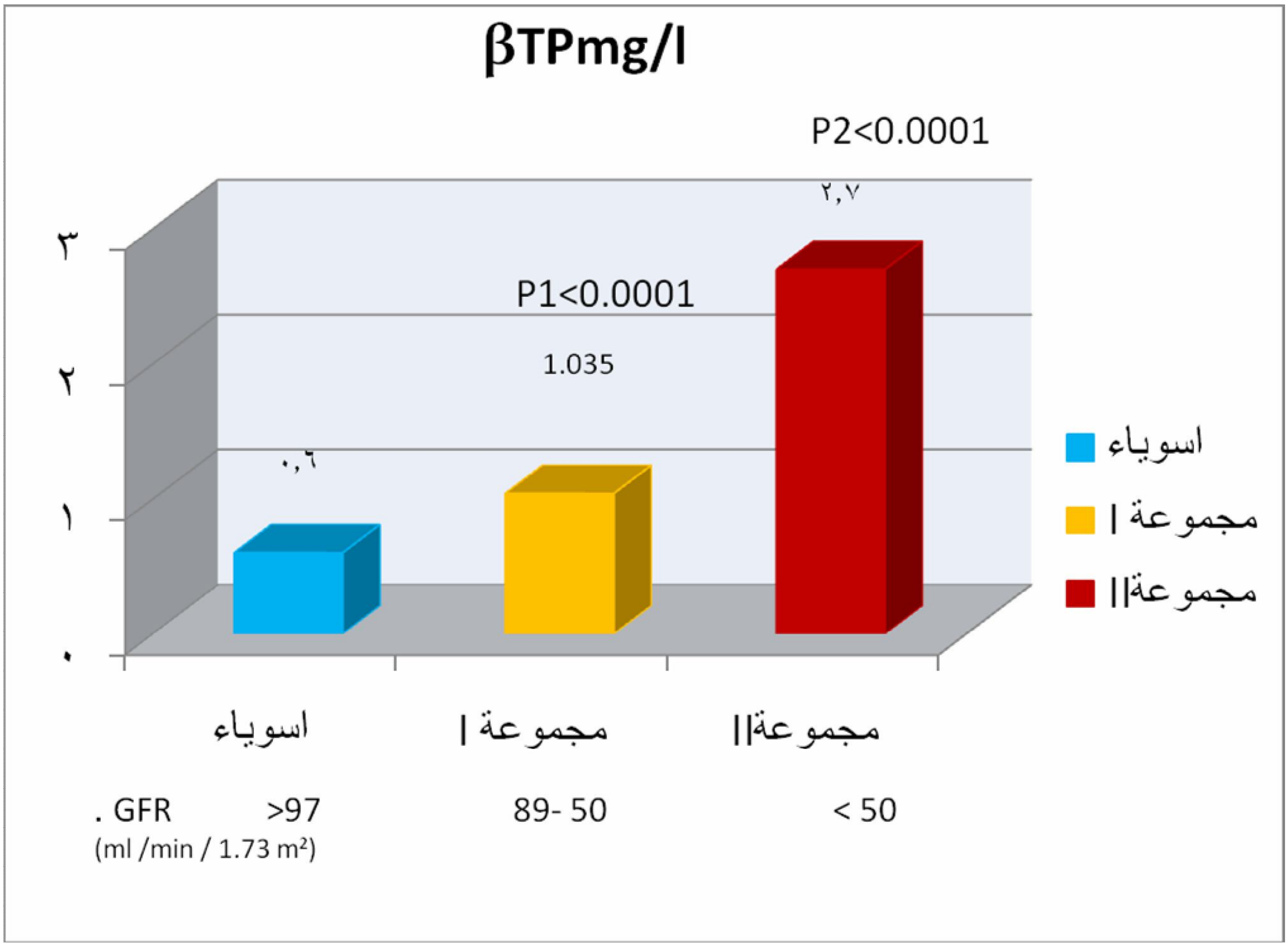
وقد توافقت نتائجنا مع دراسة Hojs et al ( 2004) [25] ، و Coll et al (2000) [61].

وبالنتيجة : إن لـ Cystatin C أهمية سريرية كبيرة كواصم لمعدّل الرشح الكبيبي ، فهو يلعب دوراً هاماً في كشف الداء الكلوي في مراحله الباكرة إذ يتفوق على الكرياتينين فيما يدعى بالمرحلة العمياء للكرياتينين بالإضافة لدوره في متابعة ترقي الداء الكلوي في مراحله المتقدمة و كعامل

مساعد في حالات القصور الكلوي المزمن (كضبط الجرعات الدوائية المطروحة كلوياً على سبيل المثال ) و بالتالي اتخاذ الإجراءات العلاجية المناسبة للحد من ترقي المرض .

### 4- 5 نتائج مقايسة βTP:

يبين الشكل 6 مقارنة لقيم βTP المصلية عند مجموعة الأمراض الكلوية I و مجموعة الأمراض الكلوية II مع مجموعة الأسوياء.




الشكل 6 قيم β-TP المصلية عند المرضى مقارنة بالأسوياء

**نلاحظ** وجود فارق جوهري كبير و يعتد به إحصائياً في قيم βTP المصلية ما بين مجموعة الأسوياء و المجموعة I ذات الانخفاض الطفيف في معدّل الرشح الكبيبي حيث كانت قيمة $P < 0.0001$ .

و كذلك الأمر فقد كان الفارق جوهرياً و معتداً به إحصائيا في قيم βTP المصلية ما بين مجموعة الأسوياء، و المجموعة II ذات الانخفاض المعتدل إلى الشديد في معدّل الرشح الكبيبي حيث كانت قيمة $p < 0.0001$ .

## مناقشة نتائج Βeta –trace protein

إن βtp بروتين منخفض الوزن الجزيئي ينتج بشكلٍ ثابت في الجسم ، يرشح بحرية عبر الكبيبات الكلوية ولا يعود للدوران إذ يعاد امتصاصه في النبيبات الكلوية، و يعمل فيها كناقل بروتيني للجزيئات الأليفة للشحوم عبر خلايا النبيبات. لذا نجد كميات ضئيلة منه في البول ، و من ثمّ يتم تدركه في الخلايا النبيبية ذاتها .
يعود ارتفاع مستوياته المصلية إلى تراكمه في المصل نتيجة لانخفاض رشحه عبر الكبيبات أثناء الداء الكلوي .
ملاحظة للإطّلاع :يتميز βtp بارتفاع قيمه البولية في الداء الكلوي ولا تزال آلية حدوث ذلك غير واضحة تماماً، إلا أن بعض الدراسات تُرجع ازدياد مستوياته البولية إلى زيادة تركيزه في النسيج النبيبي كناقل بروتيني، إذ تتحول الكلية في الداء الكلوي (أي عند حدوث انخفاض في GFR) لتعويض الخسارة في الكليونات بزيادة الإفراز النبيبي للجزيئات المرتشحة للمحافظة على مستوياتها المصلية ضمن الحدود السوية .
و قد أظهرت نتائجنا توافقاً مع المعطيات النظرية آنفة الذكر إذ أن قيمة P لكلا المجموعتين I , II كانت $< 0.0001$ و الفارق الإحصائي مرتفع الأهمية و بشكلٍ أفضل للمجموعة I (حيث المراحل الباكرة للمرض ) من المجموعة II إذ أنّ ارتفاع قيم βtp المصلية كان حرجاً Critical في بداية المرض والارتفاع في القيم كان بفوارق دقيقة و هامة significant في حين أصبحت القيم تتسارع بالارتفاع و تتضاعف لدى مرضى المجموعة II حيث المراحل المتقدّمة من المرض .
وقد توافقت نتائجنا مع نتائج كل من دراسة Kobata .M et al ( 2004 ) [49] ، و دراسة Prim F et al ( 1999 )[52].

و بالنتيجة : للبروتين βtp أهمية سريرية في كشف المرض الكلوي في مراحله الباكرة حيث الكرياتينين أعمى عن المرض و كالسيستاتين C يبقى دوره في متابعة ترقي المرض في المراحل المتقدمة و ضبطه باتخاذ الإجراءات العلاجية الازمة .

أما بالنسبة لدراسة βtp بالتزامن مع CYS C فقد كانت له أهمية في دعم نتائج CYS C و المعطيات التشخيصية الاخرى إذ أصبح بإمكاننا نفي القيم السلبية و الإيجابية السالبة بسهولة أكثر و وضع لبنة جديدة نحو كشفٍ أبكر و تشخيصٍ أسرع للداء الكلوي .

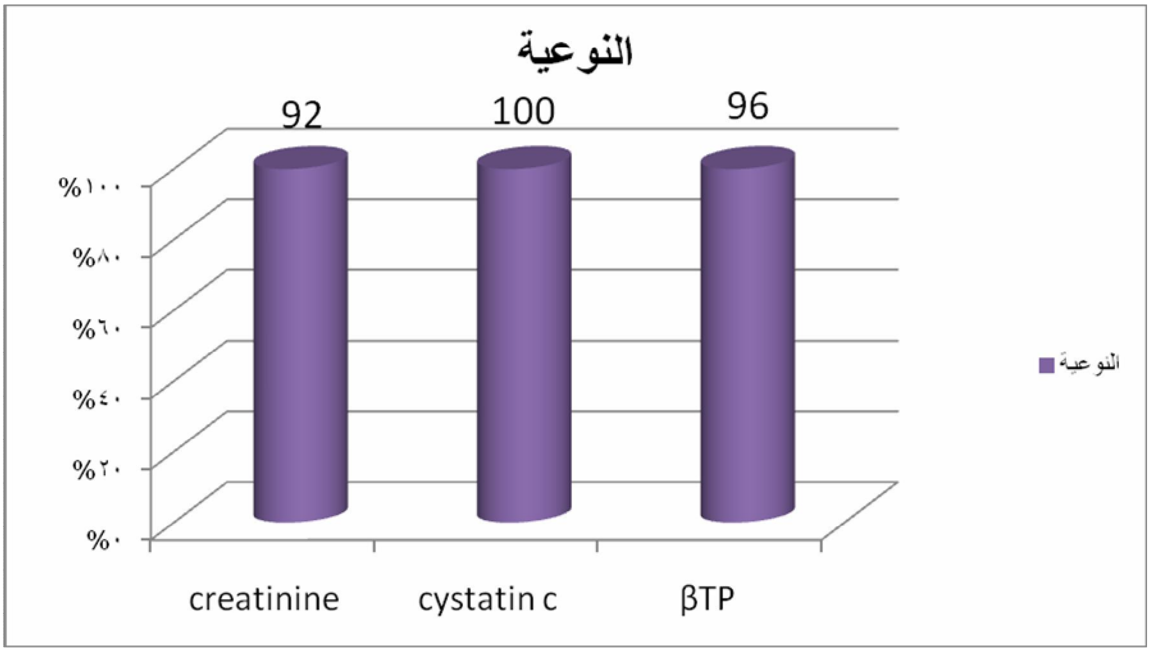
## 6-4 دراسة الحساسية و النوعية :

تمت دراسة الحساسية و النوعية لكل من βTP ، cystatin c، creatinine عند مرضى الداء الكلوي بمجموعتيه II,I ، باعتماد قيمة CUT OFF التالية : CYS C > 0.95 , GFR < 88 females ، GFR<97 males . cr > 1.36 males , cr > 1.13 females , βTP > 0.74 , و كانت النتائج كما هو موضح في الجدول 3 .

| الواصم المدروس | | creatinine | Cystatin c | βtp |
|---|---|---|---|---|
| الحساسية% | مجموعة مرضى الداء الكلوي عامة | 40% | 95.5% | 92% |
| | مجموعة I | 8% | 92% | 87% |
| | مجموعة II | 77% | 100% | 98% |
| النوعية% | | 92% | 100% | 96% |

الجدول 3 نتائج حساب الحساسية% و النوعية% للواصمات المدروسة

ويبين الشكل 7 مقارنة النوعية % للواصمات المدروسة




الشكل 7 مقارنة النوعية % للواصمات المدروسة

## مناقشة نتائج الحساسية والنوعية :

بيّنت الدراسة أنّ جميع الواصمات المدروسة تبدي **نوعية** جيدة جداً بالنسبة للداء الكلوي بشكلٍ عام، حيث كانت قيم النوعية كما يلي : (92%) Creatinine , Cystatin C (100%), βtp( 96%) و نلاحظ أنّ Cystatin C هو الأفضل فيما بينها ، إذ أن بنية الجين (GENE ) المسؤول عن إنتاج CYSTATIN C, وهو من نمط ( HOUS KEEPING )، و وجود مِعزاز Promoter له ،يتوافقان مع إنتاجه الثابت من جميع خلايا الجسم ،بالإضافة إلى أنّ له سبيل إطراحي وحيد (الرشح بشكل حرعن طريق الكلى ) .فليس له إطراح خارج كلوي و لا يعود إلى الدوران بعد إطراحه لعود امتصاصه كاملاً و تدَرُكه بالنبيبات .

وبالنتيجة لا ترتفع مستويات Cystatin C المصلية لأسباب غير كلوية إنما هي فقط انخفاض تصريفه والتراكم البروتيني الناجمان عن خلل كلوي.(12 , 36)

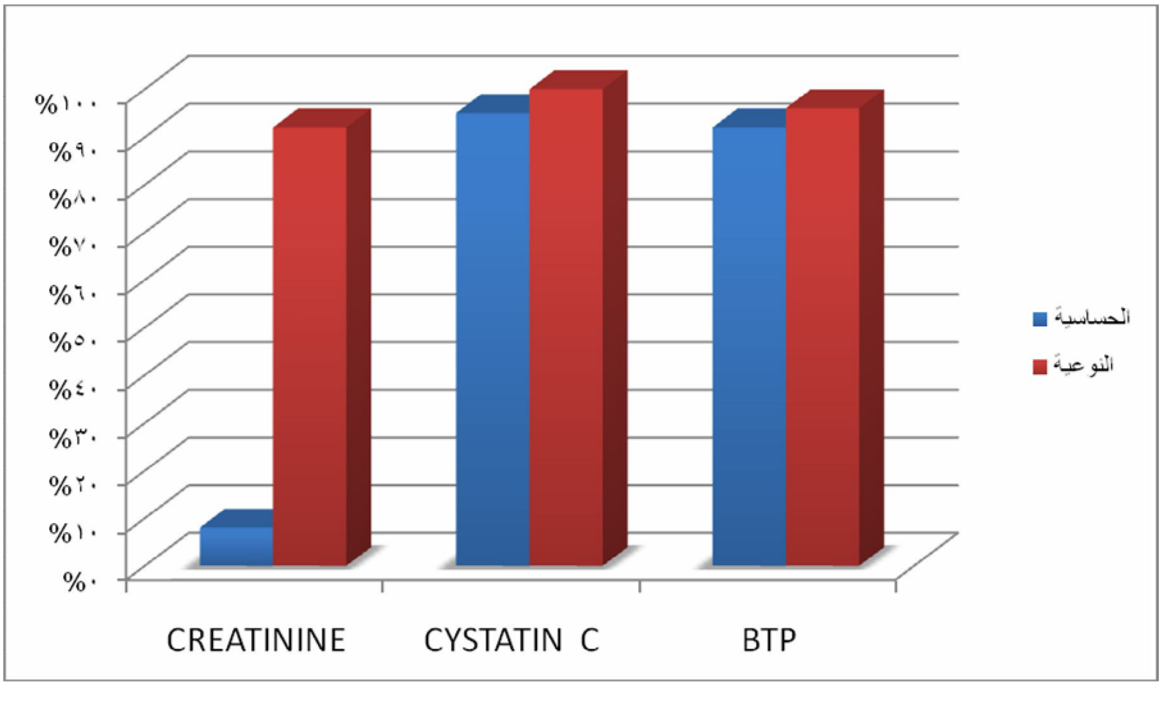
ويليه ال βTP ولا نلاحظ فارق كبير بينه و بين السيستاتين c، إذ أنّ لهما خصائص متشابهة من حيث الإطراح إنّما يتميز الβTP بطبيعة فريدة لأنه ثنائي الوظيفة كأنزيم مثبط ل PGD2 ومن جهة، و حامل بروتيني للجزيئات الأليفة للشحوم من جهةٍ أخرى .

و مع أن بعض الدراسات أثبتت ارتفاعه أثناء الذبحة الصدرية إلا أن هذا الارتفاع كبير و يصل لعدّة أضعاف و يمكن تمييزه .

أمّا بالنسبة للكرياتينين فهو ذو نوعية جيدة أيضاً لكنه الأقل نوعيةً بين المعالم المدروسة وقد يعود ذلك لعدة عوامل منها ارتباط تركيزه المصلي بالكتلة العضلية في الجسم و التدرك خارج الكلوي و قد يحدث أحياناً إحصاراً في الإفراز النبيبي له ببعض الأدوية مثل ( Cimetidine , Trimethoprim ) و سوى ذلك من الأسباب التقنية لمقايسة الكرياتينين كالتداخل اللوني مثلاً .

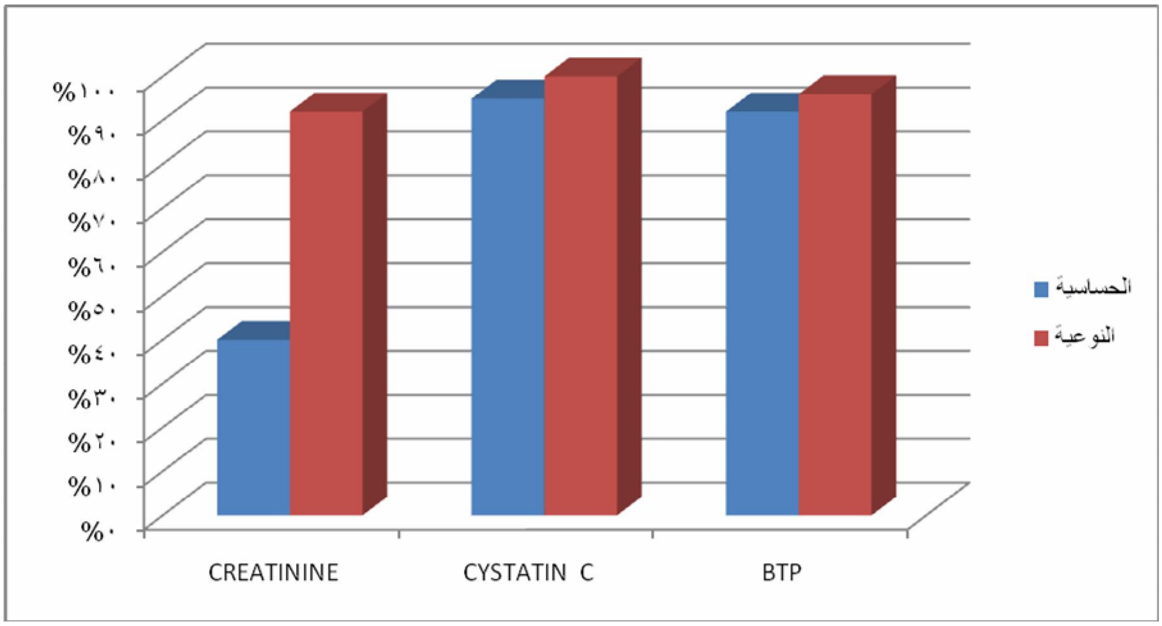
و يوضح كل من الشكلين 8-9 التاليين مقارنة الحساسية و النوعية لكل من الكرياتينين و السيستاتين C و βTP عند المجموعتين I و II.

**المجموعة I:**




الشكل 8 مقارنة الحساسية بالنوعية للواصمات المدروسة عند المجموعة I

## المجموعة II:




الشكل 9 مقارنة الحساسية بالنوعية للواصمات المدروسة عند المجموعة II

وعند دراسة الحساسية كانت النتائج بشكلٍ عام : (40%) Creatinine ,(95.5%) , Cystatin C (92%) βTP . وقد ارتفعت حساسية Cystatin C بشكلٍ كبيرفي كلاً من مجموعتي الداء الكلوي (92%) , (100%) على التتالي للمجموعتين (I, وII) يعود ذلك لعاملَي استقلاب السيستاتين :الأول : ثبات معدّل إنتاجه والذي يعطي بالنتيجة مستويات مصلية ثابتة ، والثاني : إطراحه ذو السبيل الكلوي الوحيد . إذ لا يجد السيستاتين C سبيلاً سوى التراكم والارتفاع في المصل عندما يواجه الجسم ادنى خلل في الوظيفة الكلوية .
أما بالنسبة لـβTP فكانت حساسيته للداء الكلوي في المجموعة I (87%) والمجموعة II ( 98%) .و هي أيضاً حساسية مرتفعة و نلاحظ ارتفاعها في المجموعة II عن المجموعة I .
و تكشف لنا فيزيولوجيا الإطراح أثناء الداء الكلوي عجز الكلية عن المحافظة على مستويات الجزيئات المطروحة بعد انهيار 50% من وظيفتها و هذا يتماشى مع ترقي الداء الكلوي. بالتالي ارتفعت مستويات هذه البروتينات صغيرة الوزن الجزيئي في المجموعةII بما يقارب > 98%.
وبذات الآلية ترتفع حساسية الكرياتينين في المجموعة II حوالي ( 77%) لكنها أقل من تلك التي للواصمين الآخرين و السبب في ذلك يعود للعوامل المرتبطة باستقلاب الكرياتينين (كالإفراز النبيبي و الإطراح المعوي و الارتباط بالعمر و الجنس و الكتلة العضلية ... إلخ.
أمّا عن حساسية الكرياتينين للداء الكلوي في مراحله الباكرة فتكاد تكون معدومة فهي حوالي ( 8%) فقط و هي نسبة ضئيلة جداً و كما ذكرنا سابقاً يعود السبب إلى المعاوضة الكلوية أثناء

المراحل الباكرة للإعتلال الكلوي Early renal impairment فتبقى مستوياته المصلية ضمن القيم السوية .

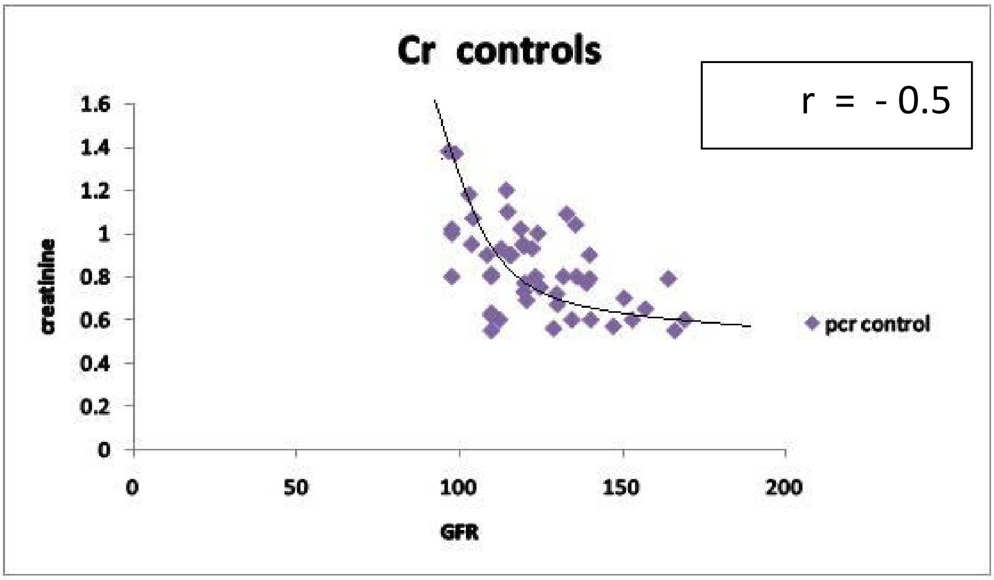
بالنتيجة : بملاحظة الجدول 4 نجد أنه عند مقارنة الحساسية بالنسبة للنوعية في الواصمات الثلاث فإنّ Cystatin C هو الأفضل كواصم لـGFR بكافة مراحل الداء الكلوي و يليه βTP بالأهمية مع فوارق بسيطة في حين يحقق الكرياتينين نوعية جيدة مقابل حساسية ضعيفة جداً نظراً لانعدام حساسيته تقريباً للمراحل الاولى مع أنها تبقى جيدة للمراحل المتقدمة من الداء الكلوي .
و يبين الجدول 4 ملخص القيم الإيجابية الكاذبة و السلبية الكاذبة لكل من الواصمات الثلاث .

| FN% | FP% | النوعية% | الحساسية% | الواصم المدروس |
|---|---|---|---|---|
| 60 | 8 | 92 | 40 | Creatinine |
| 4.5 | 0 | 100 | 95.5 | Cystatin c |
| 8 | 4 | 96 | 92 | Btp |

الجدول 4 ملخص القيم الإيجابية الكاذبة و السلبية الكاذبة مقابل الحساسية و النوعية

## 4 -7 دراسة علاقة الارتباط :

ترتبط الجزيئات المرتشحة عبر الكبيبات مثل ( Cr ,cys c , βTP ) مع GFR بعلاقة منحنية بشكل قطع زائد و معامل الارتباط سالب القيمة نظراً لعكسية العلاقة فعلى سبيل المثال يبين الشكل 10 الارتباط بين الكرياتينين و GFR لدى مجموعة الأسوياء .




الشكل 10 علاقة ارتباط كرياتينين المصل بمعدّل الرشح الكبيبي عند الأسوياء

**لذا** اعتمدنا دراسة علاقة الارتباط بين مقلوب reciprocal الواصمات المدروسة و معدّل الرشح الكبيبي لتحويل العلاقة المنحنية إلى خطية .

## الأسوياء :

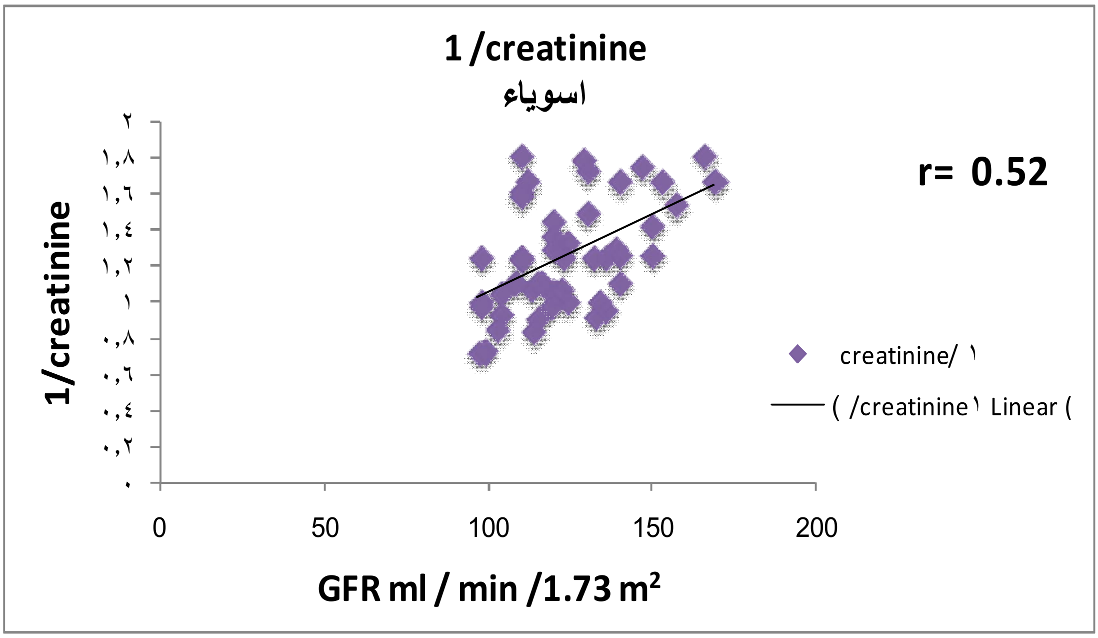
توضح الأشكال (A)11, (B)11, (C)11 علاقات الارتباط بين 1/ Creatinine ، 1/ CYSTATIN C ، و1/ βTP لدى مجموعة الأسوياء ، موضحةً بمعامل بيرسون للارتباط r .

حيث كانت **النتائج** كما يلي:

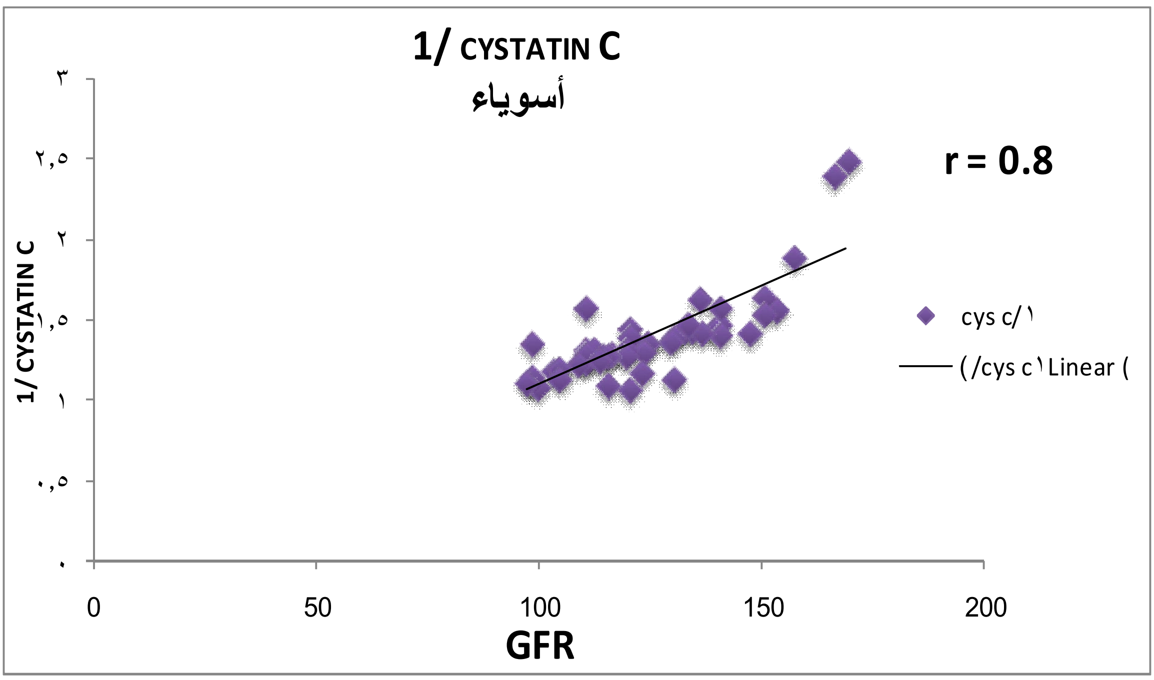
**r = o.52** 1/ Creatinine ، و **r =0.8** CYSTATIN C / 1،

و **r = 0.66** لـ βTP / 1.

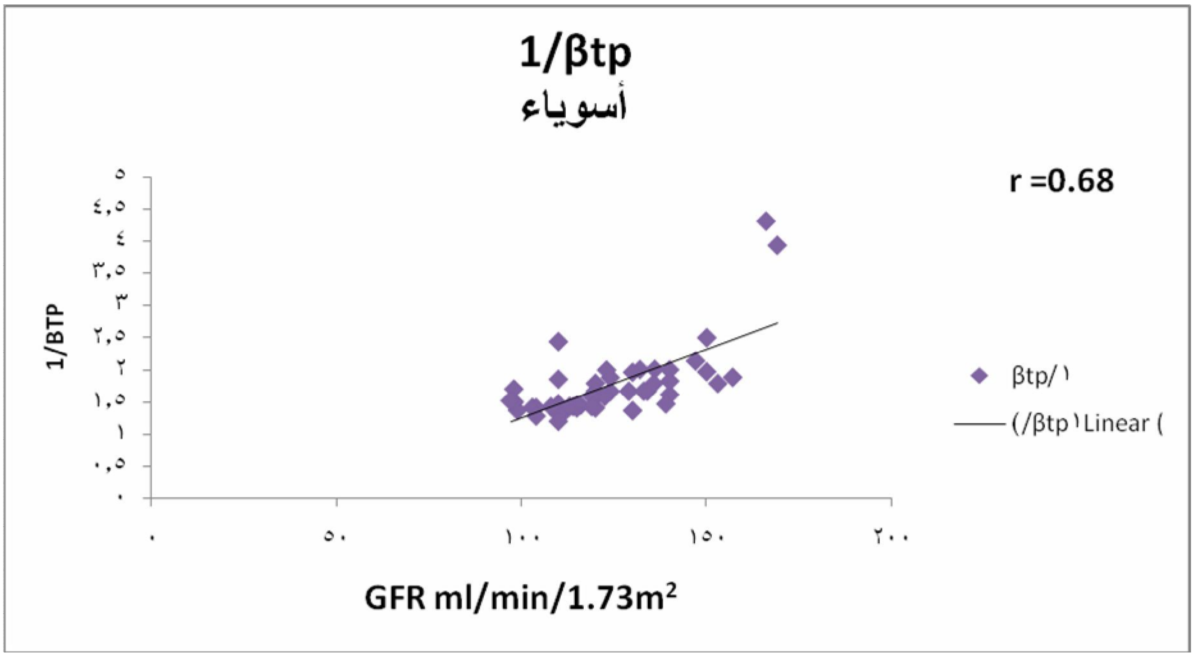
و هو ارتباط جيد لجميع الواصمات مع أفضلية للسيستاتين و هذا يتماشى مع كونها واصمات لمعدل الرشح الكلوي .




الشكل 11(A) الارتباط بين 1/ Creatinine و GFR لدى مجموعةالأسوياء.



الشكل ( B )11 الارتباط بين 1/ CYSTATIN C و GFR لدى مجموعةالأسوياء.




الشكل (C ) 11 الارتباط بين 1/ βTP و GFR لدى مجموعة الأسوياء.

## المجموعة I MILD GFR REDUCTION:

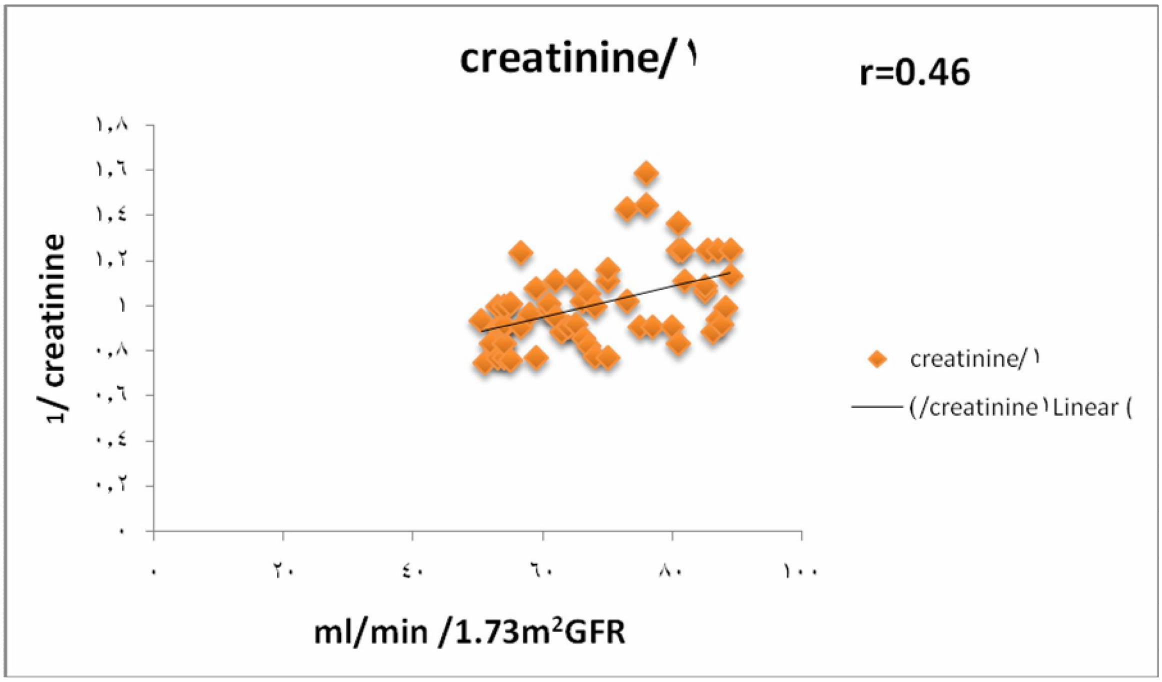
توضح الأشكال 12(A)، 12(B)، 12(C) علاقات الارتباط بين 1/ Creatinine ، 1/ CYSTATIN C ، 1/ βTP و GFR لدى المجموعة I.و قد كانت النتائج كالتالي :

**r = 0.46** 1/ Creatinine ، و **r =0.88** 1 / CYSTATIN C ،
و **r = 0.79** ل 1 / βTP .

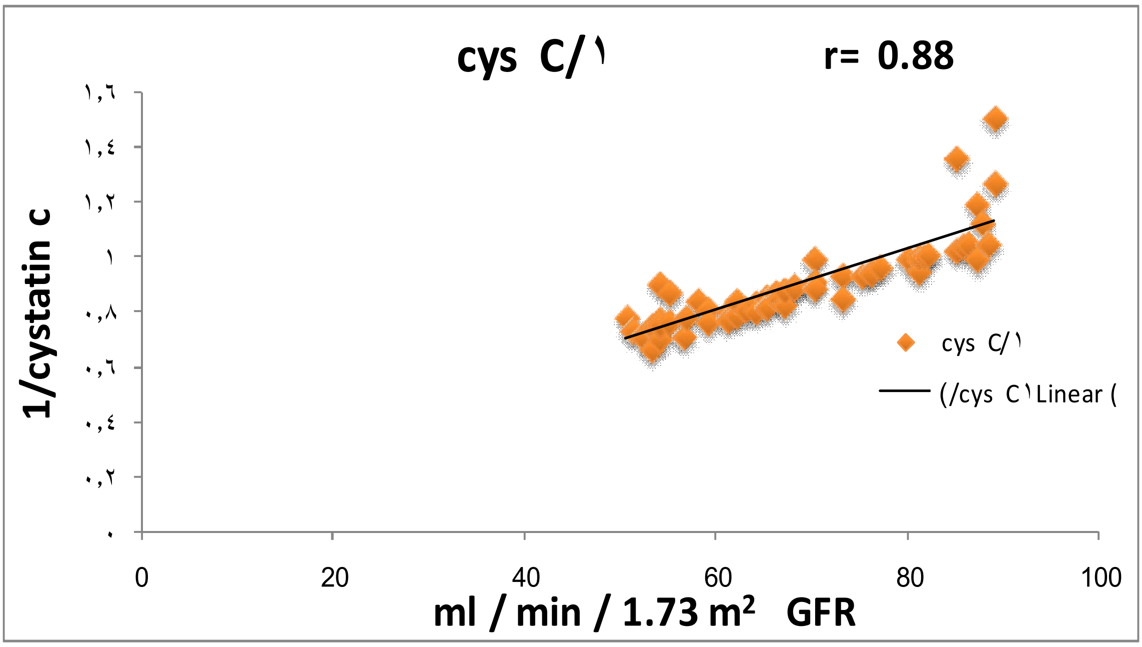
و نلاحظ ضعف ارتباط مقلوب الكرياتينين بمعدّل الرشح الكبيبي و يعود ذلك لضعف خطيّة العلاقة و ارتباط مستويات الكرياتينين بعدة عوامل (سبق ذكرها) فقيم الكرياتينين لا زالت تتأرجح في المجال السوي لها ارتفاعاً و انخفاضاً مقابل انخفاض مستمر ل GFR .

أما بالنسبة لمقلوب كل من السيستاتين c وβTP . فقد كان ارتباطهما قوي جداً مع GFR مع أفضلية للسيستاتين c. و يعود ذلك للآلية التراكمية للبروتين في المصل مما يجعل العلاقة خطية أكثر منها للكرياتينين .

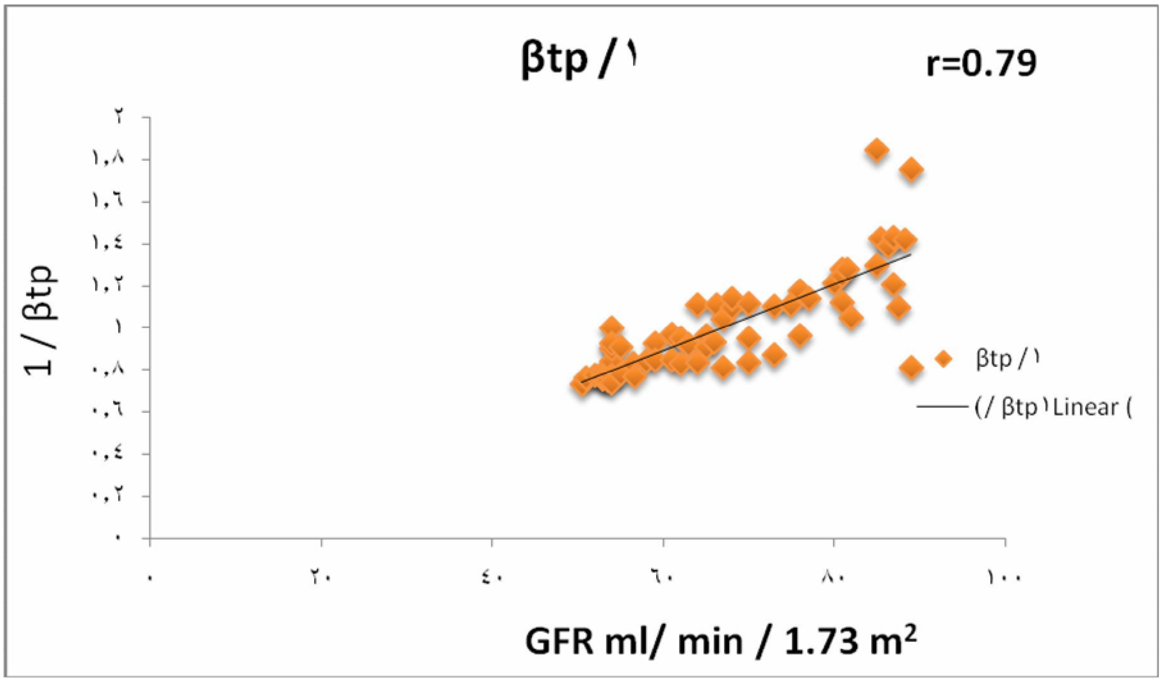
وقد توافقت نتائجنا مع دراسة Villa et al [30].




الشكل(A ) 12 الارتباط بين 1/ Creatinine و GFR لدى المجموعة I.



الشكل (B) 12 الارتباط بين 1/ CYSTATIN C و GFR لدى المجموعة I.




الشكل (C) 12 الارتباط بين 1/ βTP و GFR لدى مجموعة I

## المجموعة II moderate to severe reduction in GFR :

توضح الأشكال (A)13, (B)13, (C)13 علاقات الارتباط بين 1/ Creatinine ، 1/ CYSTATIN C ، 1/ βTP و GFR لدى المجموعة II .

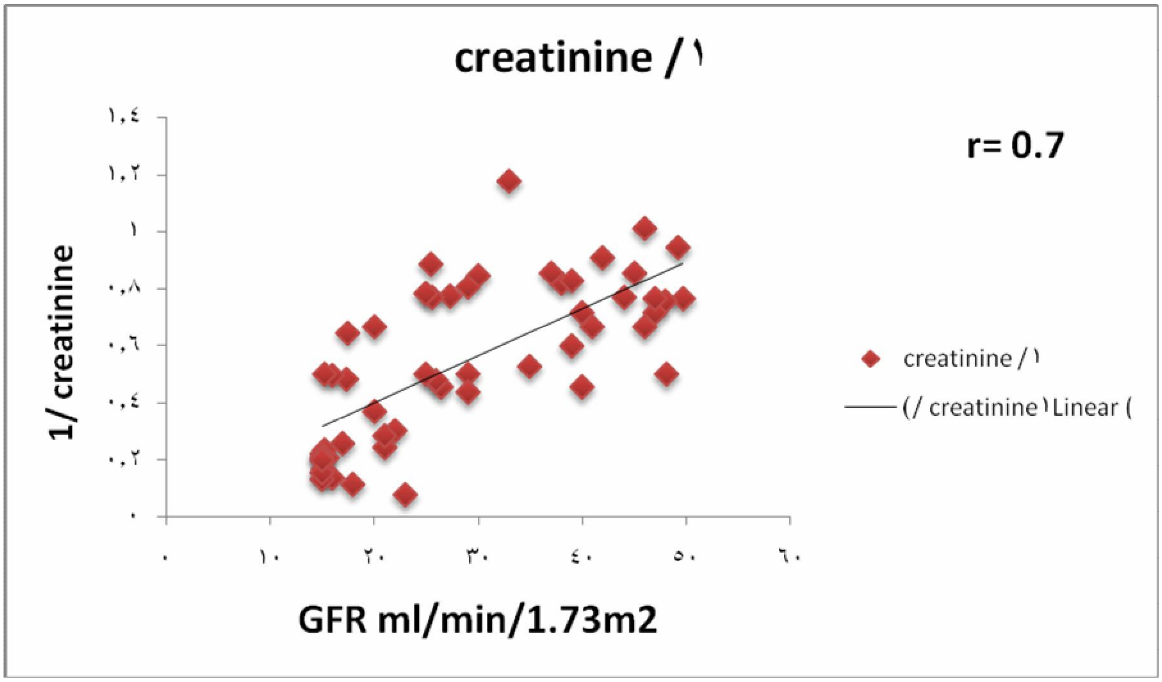
r = 0.7 1/ Creatinine ، و r =0.87 1 / CYSTATIN C ، و r = 0.81 1 / βTP
.

وقد كانت النتائج كما يلي :

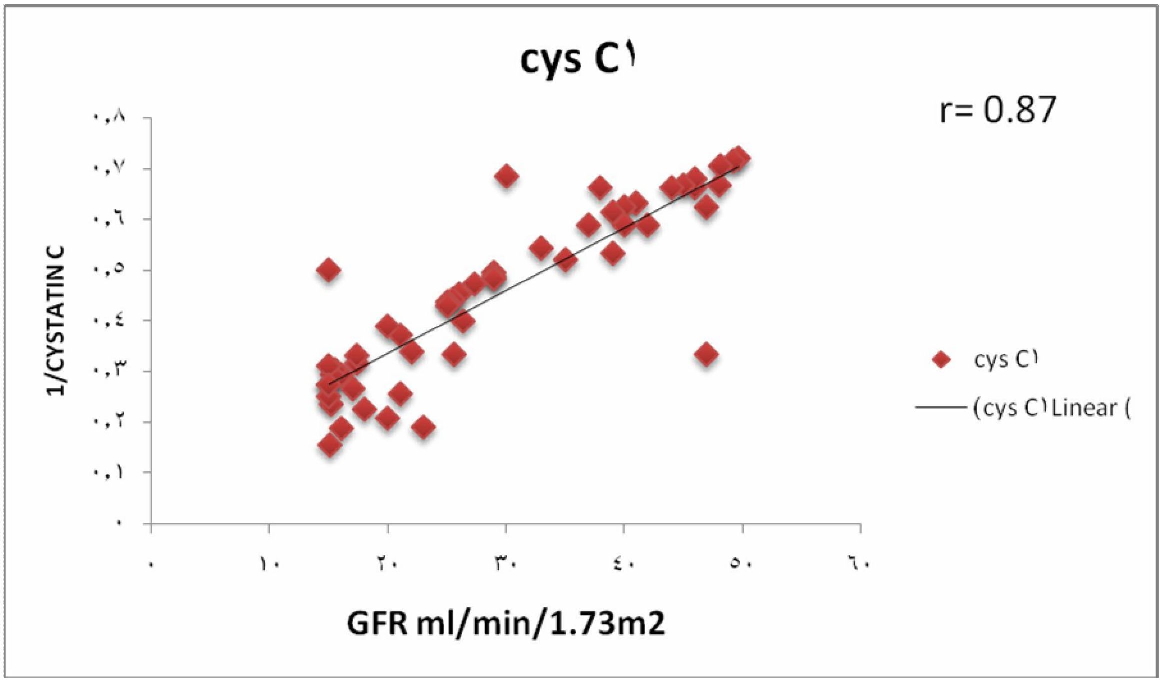
نلاحظ أن ارتباط الكرياتينين ب GFR أصبح أقوى بكثير مما هو عليه في المجموعة الأولى و مجموعة الأسوياء و يعزى ذلك لارتفاع مستويات cr المصلية بشكل متزايد مع تزايد الانخفاض في GFR بشكلٍ ثابت steady decrease الأمر الذي يجعل العلاقة بين مقلوب الكرياتينين و GFR أقرب ما يمكن للخط المستقيم [11].

كما نجد علاقة الارتباط قوية جداً بين مقلوب كل من Cystatin c ،و TPβ مع GFR إذ يترافق تسارع التدهور في الوظيفة الكلوية مع تسارع تراكم البروتين في المصل .

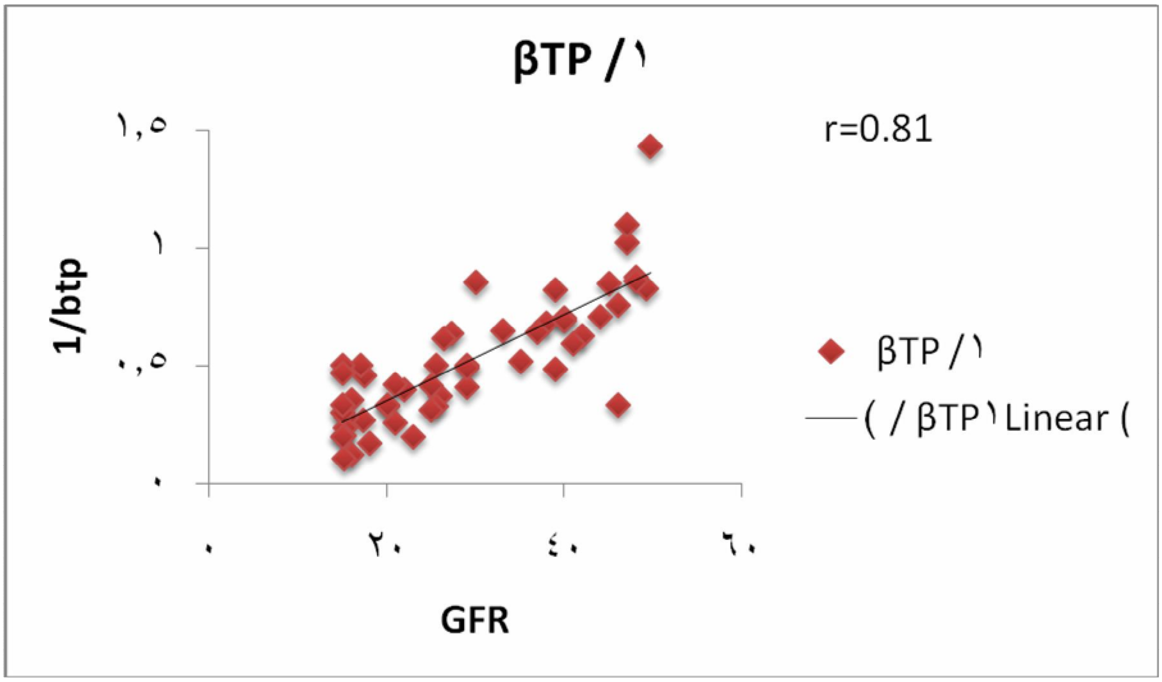
وقد توافقت نتائجنا مع دراسة Štabuc et al ( 2000 ) [36].




الشكل ( A ) 13 الارتباط بين 1/ Creatinine و GFR لدى مجموعة II.




الشكل ( B ) 13 الارتباط بين 1/ CYS C و GFR لدى مجموعة II.




الشكل (C) 13 الارتباط بين 1/ βTP و GFR لدى مجموعة II.

## الاستنتاج The Conclusion:

لدى مقارنة الواصمات الثلاث لمعدل الرشح الكبيبي و جدنا أن كل من Cystatin c ،و TPβ ، له أهمية سريرية في كشف الداء الكلوي تفوق تلك التي للكرياتينين ، و بأفضلية لـ Cystatin c على TPβ بفارق بسيط ، و بذات النتيجة في تقييم المرحلة المرضية للداء الكلوي بشكلٍ عام و المراحل الباكرة للمرض بشكلٍ خاص مع احتفاظ الكرياتينين بدوره في المراحل المتأخرة من المرض .

**وأخيراً...**

تبقى مشكلة الداء الكلوي بشكل عام من أهم مشاكل الصحة العامة ، وتعد التبدلات في قيمة GFR العلامة الأولى للداء الكلوي . و قد كان التركيز الأكبر في بحثنا هذا على خطورة الداء الكلوي الصامت (الخفي) الذي يواجهه كثير من مرضى الداء السكري بنمطيه I,II ، ومرضى ارتفاع الضغط الشرياني، و أدواء المفاصل و المناعة الذاتية .....الخ . قبل أن يفصح المرض عن نفسه، إذ تبقى قيم كرياتينين المصل ضمن حدودها الطبيعية.

كما و أن ارتفاع قيم كرياتينين المصل لدى جمهرة من المرضى كالنساء و الأطفال و الكبار في السن قد لا يتجاوز الحدود الطبيعية أحياناً و نجد هنا نقطة أخرى ضد الكرياتينين.
و على الرغم من القدرة على الاستدلال على الوظيفة الكلوية بطرق رخيصة نسبياً كتصفية الكرياتينين إلا أنها تعد من الطرق قليلة المصداقية نسبياً ( لكونها تتضمن جمع بول 24 ساعة ) ما لم يتم حسابها من قبل أشخاص دقيقين يعملون على متابعة المريض بدقة أثناء جمع البول ، عدا عن كونها تعتمد على كرياتينين المصل أيضاً.
وبعد دراسة دور كل من Cystatin c، و TPβ في بحثنا هذا وجدنا أن لدى هذ البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي صفات و خصائص تعطيها قدرة أفضل من كرياتينين المصل على التنبؤ عن الداء الكلوي الصامت، إذ أنها تملك دقة تشخيصية تفوق تلك التي للكرياتينين ، لذا يجب اعتماد هذين الواصمين كدلائل موجِّهة للتقليل من الأخطاء التشحيصية على الأقل ، إلا إذا حدّت مشكلة الكلفة المالية المرتفعة من ذلك في الوقت الحالي...

## 4 -8 حالة سريرية

- راجعت المريضة ز . ق 32 سنة شعبة الأمراض الهضمية في 12/ 2007 بالتهاب أسفل مري ناجم عن تناول NSAIDS كمسكنات لآلام مفصلية لديها لم يكن قد حدد تشخيصها بعد [ و قد تبين بعد أربعة أشهر أنها مصابة بالذأب الجهازي SLE المشخص بالخزعة الكلوية (Type IV) GN ] .
- وكان من ضمن الاستقصائات العامة التي أجريت لها روتينياً في 12/ 2007 وجود بيلة بروتينية فتوجهنا لدراسة وظيفتها الكلوية و كانت النتائج كما يلي:
- Ccr = **75** ml /min / 1.73 m2 NR > 88
- Creatinine = **0.66** mg / dl (0.57 – 1.13)
- Cystatin c = **1.16** mg / l (0.53 – 0.95)
- Btp = **0.91** mg / l (0.4 – 0.74)

**مناقشة الحالة :**

من الواضح أن لدى المريضة داء كلوي خفي عديم الأعراض و ذلك بالاعتماد على انخفاض معدل الرشح الكبيبي من خلال انخفاض تصفية الكرياتينين **Ccr = 75** ml /min / 1.73 m2 ، و قد تم تأكيد ذلك من خلال الخزعة الكلوية. و على الرغم من ذلك بقيت **قيمة كرياتينين المصل ضمن الحدود الطبيعية** بسبب المعاوضة الكلوية Creatinine = **0.66** mg / dl ، في حين كانت قيم كلاً من Cystatin c = **1.16** mg / l ، Btp = **0.91** mg / l و هي مرتفعة عن مستوياتها الطبيعية لأنها تنتج بشكل ثابت وترشح بشكل حر و لا تخضع للمعاوضة الكلوية ، و بالنتيجة نجد أن هذين الواصمين كانا أفضل من الكرياتينين في التنبؤ عن وجود الداء الكلوي و التوجه نحو إجراءات ذات قيمة تشخيصية أكثر دقة كتحري الوظيفة الكلوية بالنظائر المشعة و إجراء الخزعة الكلوية .

## التوصيات والمقترحات

1. نوصي بمقايسة كل من ***cystatin c & Btp*** مستقبلاً لتقييم الوظيفة الكلوية عند المرضى مرتفعي الخطورة للداء الكلوي مرة/سنة على الأقل لأخذ التدابير اللازمة علاجيا ً و وقائيا ً منعاً من ترقي المرض.

2. نوصي بمقايسة كل من ***cystatin c & Btp*** لمتابعة مرضى الداء الكلوي في مراحله المتقدمة .

3. نقترح الدراسات التالية :

- دور كل من ***cystatin c & Btp*** في تقييم وظيفة الكلى المغروسة عند مرضى الاغتراس الكلوي و أهميتهم في حالات الرفض الحاد ، و ضبط الجرعات الدوائية للأدوية التي تملك إطراح كلوي و / أو سمية كلوية كالمثبطات المناعية .
- دور كل من ***cystatin c & Btp*** في تقييم المتبقي من الوظيفة الكلوية لدى مرضى الديال .
- الأهمية السريرية لكل من ***cystatin c & Btp*** كواصمات للاعتلال النبيبي
- دور كل من ***cystatin c & Btp*** في متابعة التبدلات اليومية للوظيفة الكلوية لدى مرضى الإصابة الكلوية الحادة لتقييم تقدم أو تراجع المرض لديهم بصورة باكرة .

# Terminology المصطلحات

حسب المعجم الطبي الموحد (**2007**)

| | |
|---|---|
| Acidophilic | ألياف للحمض ( حَمِض ) |
| Acidosis | الحماض |
| Acquired | مكتسبة |
| Active | فاعل |
| Acute Phase Reations | تفاعلات الطور الحاد |
| Acute Renal Injury | إصابة كلوية حادة |
| Adjusted | معدّل |
| Afferent | وارد |
| Aggregate | تكدّس |
| Ammoniagenesis | تصنيع الأمونيا |
| Amorphous | لا بلوري |
| Amyloidosis | الداء النشواني |
| Angiopathy | اعتلال وعائي |
| Angiotensin | انجيوتنسين ( عديد الببتيد الرافع للضغط ) |
| Antagonize | مناهضة |
| Anti Gbm Antibodies | أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي |
| Anti –Neutrophil Cytoplasmic Antibodies | الأضداد الهيولية للعدلات |
| Anti Pathogen Antibodies | أضداد العامل الممرض |
| Arcuate | مقوسة |
| Arterioles | شرينات |
| Artery | شريان |
| Ascending | صاعد |
| Auto Immunity | مناعة ذاتية |
| Auto Regulation | تنظيم ذاتي |
| B- Hemolytic Streptococci | العقديات الحالة للدم β |
| Bacterial | بكتيري |
| Basement Membrane | الغشاء القاعدي |
| Bile Pigments | أصبغة صفراوية |
| Bladder | مثانة |
| Bowman's Capsule | محفظة بومان |

| | |
|---|---|
| Brush Border | حافة فرشاتية |
| Calyces | كؤيسات |
| Calyx | كؤيس |
| Canula | قنية |
| Carcinoma | سرطانة |
| Carrier | حامل (ناقل) |
| Catheter | قثطار |
| Cavity | تجويف |
| Cellular | خلوي |
| Cellular Hypertrophy | ضخامة خلوية |
| Charge Selective | انتقائية شحنية (تبعاً للشحنة) |
| Chronic Kidney Disease | مرض كلوي مزمن |
| Codon | رامزة |
| Collecting Duct | القناة الجامعة |
| Colonization | استعمار |
| Competitive Inhibitor | مثبط تنافسي |
| Complement | متممة |
| Congenital | خلقي |
| Congenital | خلقي |
| Contractility | قلوصية |
| Controls | شاهد (ج0شواهد) |
| Convoluted | معوج |
| Cortex | قشر |
| Corticomedullury Junction | الوصل القشري اللبّي |
| Creatinine Blind Range | المجال الأعمى للكرياتينين |
| Cropuscles | جسيمات |
| CSF Liquorrhoea | ثر السائل الدماغي الشوكي |
| Cuboidal Cells | خلايا مكعبة |
| Cysts | كيسات |
| Cytomegalo Virus | الفيروس المضخم للخلايا |
| Cytoplasm | هيولى |
| Damage | إضرار (ضرر) |
| Damage | ضرر |
| Descending | نازل |
| Diabetes Mellitus | الداء السكري |
| Diffused | منتشر |
| Dipstick | غميسة |
| Disease | مرض ج:(أمراض) أو داء ج:(أدواء) |
| Distal | قاصي |

| | |
|---|---|
| Distal Convoluted Tubule | النبيب المعوج القاصي |
| Down Regulation | تحت تنظيم |
| Duct Of Bellini | قناة بيليني |
| Dysplasia | خلل تنسّج |
| Edema | وذمة |
| Efferent | صادر |
| Endocarditis | التهاب شغاف القلب |
| Endothelial Cells | خلايا بطانية |
| Epidemic | وبائية |
| Erythropoietine | إيرثيروبويئيتين |
| Estimate | تقييم |
| Fibrin Deposition | ترسيب الفيبرين |
| Fibrous Protein | بروتين ليفي |
| Filtration Slit | منحدر الرشح |
| Fistula | ناسور |
| Focal | بؤري |
| Focal Glomerular Sclerosis | تصلب الكبيبات البؤري |
| Function | وظيفة |
| Fungal | فطري |
| Gene | جين (مورثة) |
| Glomerular Disease | داء كبيبي |
| Glomerulonephritis | التهاب كبب الكلية |
| Glomerulonephropathy | اعتلال كبيبات الكلى |
| Glomerulus | كبيبة |
| Good Pasture Syndrome | متلازمة غود باستشر |
| Gradient | مدروج |
| Granular | محببة ( مليئة بالحبيبات ) |
| Hematuria | بيلة دموية |
| Hemodialfiltration | الترشيح الديالي الدموي |
| Hemodyalisis | الديال الدموي |
| Hepatitis A | إلتهاب الكبد C |
| Hepatitis B | إلتهاب الكبد B |
| Heroin | هروين |
| Heterogenicity | تغاير |
| Histologic | هيستولوجي |
| Hodgkin's Disease | داء هودجكن |
| Homestasis | استتباب |
| Hydroxylation | هدركسلة |
| Hyperlipidemia | ارتفاع شحوم الدم |

| | |
|---|---|
| Hypoalbominemia | انخفاض البومين الدم |
| Idiopathic | مجهول السبب |
| Iga Nephropathy | اعتلال الكلية ب IGA |
| Immune Nephelometry | المقايسة الكدرية المناعية |
| Immune Turbidimetry | المقايسة العكرية المناعية |
| Immunocomplexes | معقدات مناعية |
| Immunoglobulin | غلوبيولين مناعي |
| Incident | عارض |
| Infection | عدوى |
| Inferior | سفلي |
| Inflammatory Response | استجابة التهابية |
| Insult | أذيّة |
| Interaction | تآثر |
| Interlobar | داخل فصية |
| Interlobular | داخل فصيصية |
| Interstitial Nephropathy | اعتلال الخلال الكلوي |
| Intrinsic | داخلي المنشأ |
| Iso | سابقة بمعنى التساوي أو التماثل أو الاتساق |
| Iso – Oncotic | متسق( متساوي ) الضغط الجرمي |
| Iso – Osmotic | متسق( متساوي ) الضغط التناضحي |
| Jaundice | يرقان |
| Juxta Glomerular Apparatus | الجهاز المجاور للكبب |
| Kidney | الكلية |
| Lamina Rara Externa | الصفيحة الخارجية |
| Lamina Rara Interna | الصفيحة الداخلية |
| Lamina Densa | الصفيحة الكثيفة |
| Lesion | آفة |
| Limb | طرف |
| Lipocalin Superfamily | طائفة الليبوكالينات |
| Lipophilic | أليف للشحوم |
| Lithium | معدن الليثيوم |
| Loop Of Henle | عروة هنلي |
| Low Columnar Cells | خلايا عمودية منخفضة |
| Lumbar | قطني |
| Lyophilized | مجفّد |
| Macro Albumin Uria | بيلة ألبومينية كبرية |
| Macula Densa | البقعة الكثيفة |
| Marker | واصم |

| | |
|---|---|
| Matrix | مطرس (مطرق) |
| Medulla | لب |
| Medullary Rays | الشعاع اللبي |
| Membranoproliferative GN | إلتهاب الكبيبات الغشائي التكاثري |
| Membranous Nephrppathy | الإعتلالات الغشائية |
| Mesangial | مسراقي |
| Mesangial Cells | خلايا مسراقية |
| Micro Albumin Uria | بيلة ألبومينية زهيدة |
| Microvilli | زغيبات |
| Mild | خفيف |
| Minimal Changes Disease | مرض التبدلات الصغرى |
| Mitochondria | متقدرات |
| Moderate | معتدل |
| Morid Obesity | السمنة المرضية |
| Multiple Myeloma | ورم نقيي متعدد |
| Myofilaments | خيوط عضلية |
| Necrosis | نخر |
| Neoplasm | تنشّؤ (ورم) |
| Nephritic Syndrome | متلازمة كلائية |
| Nephritic Syndrome | متلازمة كلوية |
| Nephron | نفرون |
| Nephrotic Syndrome | المتلازمة الكلائية |
| Non Glycosilated | غير مرتبط بالغليكوزيل |
| Normal Values | قيم سوية |
| Normalized | طبيعياً |
| Obstructive Uropathy | اعتلال انسدادي بولي |
| Osmotic | تناضحي |
| Papilla | حليمة |
| Papillary | تنخّر حليمي |
| Parietal Epithelium | بنية ظهارية جدارية |
| Pars Convoluted | القسم المعوج |
| Pars Recta | القسم المستقيم |
| Passive | منفعل |
| Pauchi –Immune | قليل المناعة |
| Pelvis | حويضة |
| Penicillamin | بنسلامين |
| Permanent | دائم |
| Persistent | مستديم |

| | |
|---|---|
| Platelet | صفيحات |
| Podocytes | الخلاية القدمية |
| Polygeline | عديد هلامي |
| Potent | فَعول |
| Primary | أولي |
| Process | عملية |
| Progressive | مترقي |
| Proliferation | تكاثر |
| Prolonged | مطولة |
| Promoter | معزاز |
| Prostaglandins | بروستاغلاندينات |
| Protease Inhibitor | مثبط البروتياز |
| Protein Uria | بيلة بروتينية |
| Proteinuria | بيلة بروتينية |
| Proximal | داني |
| Pyramids | الأهرامات |
| Reabsorption | عود امتصاص |
| Reference Range = Reference Intervals | المجال المرجعي |
| Renal | كلوي |
| Renal Biopsy | خزعة كلوية |
| Renal Calculi | الحصيّات الكلوية |
| Renal Tubular Acidosis | حماض أنبوبي كلوي |
| Respiratory | تنفسي |
| Retro Peritoneal Space | الحيز خلف الصفاق |
| Reversible | عكوس |
| Secondary | ثانوي |
| Secretory | مفرز |
| Severe | وخيم |
| Sialo Proteins | بروتينات لعابية |
| Size Selective | انتقائيّة حجمية (تبعاً للحجم) |
| Solutes | ذائب (ج : ذوائب ) |
| Staphylo Coccus Aureus | العنقوديات الذهبية |
| Steady State | حالة ثابتة |
| Structure | بنية |
| Surrogate | بديل |
| Synthase | مُخَلّق |
| Syphilis | زُهري =سفلس =إفرنجي |

| | |
|---|---|
| Systemic | جهازي (مجموعي ) |
| Systemic Disease | داء جهازي |
| T – Lymphocytes | لمفاويات تائية |
| Thoracic | صدري |
| Thrombotic | خثاري |
| Transformed | محوَّل |
| Tubular Secretion | الإفراز النبيبي |
| Tubule | نبيب |
| Tubulointerstitial | خلالي نبيبي |
| Tubulonephropathy | اعتلال النبيبات الكلوية |
| Ubiquitous | سلف |
| Up Regulation | فوق تنظيم |
| Ureter | حالب |
| Urinalysis | فحص البول |
| Urinary Space | الحيّزالبولي |
| Vain | وريد |
| Vasa Recta | الأوعية المستقيمة |
| Vasculature | التروية الدموية |
| Vasculitis | التهاي الأوعية |
| Vasculopathy | اعتلال وعائي |
| Vena Cave | الوريد الأجوف السفلي |
| Vertebra | فقرة |
| Viral | فيروسي |
| Water Retention | احتباس الماء |
| Wegener's Granulomatosis | الورم الحبيبي الويغنري |

# Abbreviations الإختصارات

| | | |
|---|---|---|
| A.A | Amino Acids | الحموض الأمينية |
| ACEI'S | Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors | مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين |
| ADH | Anti Diuretic Hormone | الهرمون المضاد للإدرار |
| ANA | Anti Nuclear Antibodies | الأضداد النووية |
| ANCA | Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies | الأضداد الهيولية للعدلات |
| ATP ase | Adenosine Triphosphatase | أتباز |
| BSA | Body Surface Area | مساحة سطح الجسم |
| BTP ( βTP) | Beta –Trace Protein | البروتين بيتا تريس |
| Ccr | Creatinine Clearance | تصفية الكرياتينين |
| CKD | Chronic Kidney Disease | الداء الكلوي المزمن |
| CMV | Cyto Megalo Virous | الفيروس المضخم للخلايا |
| Cr | Creatinine | الكرياتينين |
| CSF | Cerebro Spinal Fluid | السائل النخاعي |
| CYS C | Cystatin C | السيستاتين C |
| DCT | Distal Convoluted Tubule | النبيب المعوج القاصي |
| dl | Deci Liters | واحدة الحجم ديسي لتر |
| ESRD | End Stage Renal Disease | مرض كلوي بالمرحلة النهائية |
| g | Grams | واحدة الوزن الغرام |
| GBM | Glomerular Basement Membrane | الغشاء القاعدي الكبيبي |
| GFP | Glomerular Filtration Pressure | الضغط الرشحي الكبي |
| GFR | Glomerular Filtration Rate | معدل الرشح الكبيبي |
| GN | Glomerulonephritis | التهاب كبيبات الكلى |
| JGA | Juxta Glomerular Apparatus | الجهاز جنيب الكبب |

| | | |
|---|---|---|
| L | Litere | واحدة الحجم اللتر |
| $m^2$ | $(Meters)^2$ | واحدة المساحة المتر المربع |
| mg | Millie Grams | واحدة الوزن ميللي غرام |
| ml | Millie Liter | واحدة الحجم الميللي لتر |
| mmHG | Millimeter Mercury ($Hg^+$) | ميليمتر زئبقي |
| $NA^+$ -K-ATPase | Sodium -Potassium Atpas | أتباز –بوتاسيوم – صوديوم |
| NSAIDs | Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs | مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية |
| Pcr | Plasma Creatinine | كرياتينين المصل |
| PGD2 s | Prostaglandin $D_2$ Synthase | الإنزيم المخلق للبروستاغلاندين D 2 |
| PTH | Para Thyroid Hormone | هرمون جارات الدرق |
| RBF | Renal Blood Flow | الجريان الدموي الكلوي |
| SLE | Systemic Lupus Erythematosus | الذئبة الحمامية الجهازية |
| t | Time | الزمن |
| TAL | Thick Ascending Limb Of Henle's Loop | الطرف الصاعد الثخين من عروة هنلي |
| Ucr | Urine Creatinine | كرياتينين البول |
| v | Volume | الحجم |
| WHO | World Health Organization | منظمة الصحة العالمية |

# REFERENCES المراجع


1. Waugh A, Grant A . Ross &Wilson Anatomy &Physiology In Health and Illness ; The Urinary System . 10 th Ed , Churchill Livingston ( Elsevier) (2006); 335-354 .
2. Junqueira L C ,Carneiro J . Basic Histology : The Urinary System .11th Ed, Mc Graw –Hill (Lange) (2005); 373- 391 .
3. Ceciel Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine : Renal & Genitourinary Disease . 23ed Ed , Saunders Elsevier (2007) ; 805- 947 .
4. Kaplan L.A. , Pesce AJ. Kazmierczak SC. Clinical Chemistry : renal function . 4th Ed , MOSBY (2003) ; 477-491.
5. Guyton AC., Hall JE. ,Text Book of Medical Physiology : Urin Formation By The Kidney / Kidney Disease & Diuretics . 11 Th Ed , Saunders Elsevier (2006); 307-346 / 404-414.
6. McPhee SJ., Papadakis MA., Tierney LM. . CURRENT Medical Diagnosis & Treatment : Kidney . 46th Ed , Mc Graw –Hill (Lange) (2007) : 918- 953.
7. Kasper DL. Et al ,HARRISON's Principles Of Internal Medicine : Alteration In Renal & Urinary Tract Function / Disorders Of The Kidney & Urinary Tract . 16th Ed , Mc Graw –Hill (2005) ; 246-263 / 1639 – 1722 .
8. Kumar P, Clark M . Clinical Medicine : Renal Disease . 4th Ed , W B Saunders (2002) ; 587- 666.
9. Brenner B.M. Brenner & Rector's The Kidney :Laboratory Assessment Of The Kidney Disease : Clearance , Urinalysis , & Kidney Biopsy . 8th Ed vol.1 , Saunders (2007) ; 724-750 .
10. Turgion M.L. Linne & Ringsrud's Clinical Laboratory Science : Renal Physiology & Urinalysis . 5thEd, MOSBY (2007) ; 349-423.
11. Bishop M.L. Duben – Engelkirk JL. Fody E.p.Clinical Chemistry : Renal Function . 4th Ed , Lippincott Williams & Wilkins (2000) ; 440-461.

12. Brguljan P M ,Cimerman N .Human Cystatin C. Turkish Jornal Of Biochemistry – Turk J Biochem (2007 );32(3):95 -103.

13. Bergant T Z ,Repnik U ,Schweiger A ,Romih R, Jeras M, Turk V ,Kos J . Differentiation – And Maturation – Dependent Content , Localization,And Secretion Of Cystatin C In Human Dendritic Cells . Journal Of Leukocyte Biology (2005) ; 78 :122- 134.

14. Thomassen S A ,Johannesen I L ,Erlandsen E J , Abrahamsen J, and Randers E. Serum Cystatin C As A Marker Of The Renal Function In Patients With Spinal Cord Injury . Spinal Cord (2002) ;40 : 524 – 528 .

15. Bricon T L , Thervet E ,Benlakehal M , bousquet B , Legendre C , Erlich D. . Changes In Plasma Cystatin C After Renal Transplantation And Acute Rejection In Adults . Clinical Chemistry( 1999 ); 45:12 : 2243-2249 .

16. Abrahamson M , Olafsson I ,Grubb A ,Palsdottir A , Ulvsback M, Lundwall A, Jensson A . Structure And Expression Of The Human Cystatin C Gene . Biochem J ( 1990 ); 268 : 287 – 294 .

17. Hiltke T R , Lee T C , Bobek L A . Structure / Function Analysis Of Human Cystatin Sn And Comparison Of The Cysteine Proteinase Inhibitory Profiles Of Human Cystatins C And Sn . J Dent Res ( 1999 ) ; 78 (8) : 1401 – 1409 .

18. Sarkar P D ,Rajeshwari G , Shivaprakash T M .Cystatin C –A Novel Marker Of Glomerular Filtration Rate : A Review. Indian Journal Of Clinical Biochemistry (2005) ; 20 (1) :139 -144 .

19. Laterza O F , Price C P, Scott M G .Cystatin C : An Improved Estimator Of Glomerular Filtration Rate ? . Clinical Chemistry (2002) ; 48 : 5 : 699 - 707 .

20. Koenig W , Twardella D , Brenner H ,Rothenbacher D . Plasma Concentrations Of Cystatin C In Patients With Coronary Heart Disease And Risk For Secondary Cardiovascular Events : More Than Simply A Marker Of Glomerular Filtration Rate . Clinical Chemistry ( 2005 ) ; 51 : 2 : 321-327

21. Shlipac G M , Sarnac M J ,Katz R , Fried LF, Seliger SL, Newmann AB, Siscovic DS, stehman C . Cystatin C And The Risk Of Death And

Cardiovascular Events Among Elderly Pearsons . The New England Journal Of Medicine ( 2005 ) ; 352 No . 20 : 2049 – 2059 .

22. Simonsen O , Grubb A Thysell H . The Blood Serum Concentration Of Cystatin C (Gamma-Trace ) As A Measure Of The Glomerular Filtration Rate . Scand J Clin Lab Invest (1985) ; 45: 97-101.

23. Tan G D, Lewis A V , James T J ,Altmann P, Taylor RP, Levy JC . Clinical Usefulness Of Cystatin C For The Estimation Of Glomerular Filtration Rate In Type 1 Diabetes . Diabetes Cara ( 2002 ) ; 25 No. 11 : 2004 – 2009 .

24. Viswanathan V, Snehalatha C , Nair Mb et al .Comparative Assessment Of Cystatin C And Creatinine For Determining Renal Function . Indian J Nephrol (2005 ); 15 : 91 - 94 .

25. Hojs R ,Bevc S, Ekart R ,Gorenjac m Puklavec l .Serum Cystatin C As An Endogenous Marker Of Renal Function In Patients With Mild To Moderate Impairment Of Kidney Function. Nephrology Dialysis Transplant NDT( 2006) ;21: 1855-1862 .

26. Hojs R ,Antolink B ,Gorenjak M ,Puklavec L . Serum Cystatin C – Anew Marker Of Glomerular Filtration Rate . Zdrav Vestn( 2004) ; 73 : 171 – 5 .

27. Özden T A, Palandüz A, Gökkuşu C A . Serum Cystatin C Levels In Children With Nephrosis Or Diabetes : A Pilot Study . The Journal Of Applied Research (2004 ) ; Vol. 4 ,No. 1 : 135 – 140 .

28. Bokenkamp A ,Domanetzki M , Zinch Raymund , Schumann G , Byrd D , Brodehl J . Cystatin C – A New Marker Of Glomerular Filtration Rate In Children Independent Of Age And Hight . Pediatrics :101 No. 5 May (1998) : 875 -881 .

29. Hoek F J ,Frits A. w. Kemperman and Rymond T. Krediet . A Comparison Between Cystatin C ,Plasma Creatinin And The Cockcroft And Gault Formula For The Estimation Of Glomerular Filtration Rate . Nephrol Dial Transplant (2003) ; 18 : 2024 – 2031 .

30. Villa P , Jimenez M ,Soriano M C , Manzanres J, Casasnovas |P . Serum Cystatin C Concentration As A Marker Of Acute Renal Dysfunction In Critically Ill Patients . Critical Care ( 2005 ) ; 9 No. 2 : R 139 – R 143.

31. Martin M V , Barroso S , Herraez O ,Sande FD, Caravaca F . Cystatin C As A Renal Function Estimator In Advanced Chronic Renal Failure Stages . Nefrologia ( 2006 ) ; 26 No. 4 : 433 – 438 .

32. Obrenovic R , Petrovic D ,Majkic-Singh N ,Trbojevic J , Stojmirovic B . Influence Of Proteinuria On Cystatin C Serum Concentration In Patients With Primary Glomerulonephritis . Jugoslov Med Biochem (2006) ; 25 (1) : 21- 25 .

33. Finney H , newman JD , Gruber W ,Merle P , Price C P , Initial elevation of cystatin c measyrement by particle enhanced immunonephelometry on the behring nephelometer system ( BNA ,BN II ) . clinical chemistry (1997) ; 43 :6 : 1016 – 1022 .

34. Fliser D, Ritz E .Serum Cystatin C Concentration As A Marker Of Renal Dysfunction In The Elderly . American Journal Of Kidney Diseases( 2001) ; 37 No. 1 : 79 -83 .

35. El- Agroudy AE. , SabryAA. , Ghanem AH.,El-Baz A , Fakhry A ,Gad HM., Sheasha HA., Abdel –Hamid M ,Youssef M ,Mokhtar AA. Serum Cystatin C : A Good Marker For Evaluation Of Glomerular Filtration Rate In Hepatorenal Syndrom . Eur J Gen Med (2004) ;1(4) : 29 -35.

36. Štabuc B , Vrhovec L , Štabuc – Šilih M Et Al . Improved Prediction Of Decreased Creatinine Clearance By Serum Cystatin C : Use In Cancer Patients Before And During Chemotherapy . Clinical Chemistry (2000) ;46 :2 : 193 – 197 .

37. Lamb E J ,Stowe H J , Simpson A J . Diagnostic Accuracy Of Cystatin C As A Marker Of Kidney Disease In Patients With Multiple Myeloma :Calculated Glomerular Filtration Rate Formulas Are Equally Useful . Clinical Chemistry ( 2004 ) ;50 ,No. 10: 1848- 1851.

38. Hoppe A,Seronie S , Thomas F , Delord JP , Malard PC , Chatelut E . Serum Cystatin C is a Better Marker of Topotecan Clearance than Serum Creatinine.Clin Cancer Res (2005) ;11(8) : 3038 -3044.

39. Poge, Gerhardet T M ,Wagner B S , Palmed H , Klehr H ,Sauerbruch T , Woitas R P , βeta - Trace Protein An Alternative Marker For Glomerular

Filtration Rate In Renal Transplantation Patients . Clinical Chemistry ( 2005 ) ; 51 No.8 : 1531 – 1533 .

40. Floden M , Hansson L, Larsson A . Evaluation of Dade Behring N latex Cystatin C Reagent on Abbott Ci8200. Upsala J Med Sci(2006) ; 111(2) : 209 -214

41. Rainer P.W , Wagner B S , Poege U , Schiedermaier P , Spengler U , Sauerbruch T . Low Molecular Weight Proteins As Markers For Glomerular Filtration Rate . Clinical Chemistry (2001 ) ;47 No. 12 : 2179 – 2180 .

42. Filler G , Prime F, Lepage N , Sinha P , Vollmar I , Clark H , Keely E , Matzinger M , Akbari A , Althaus H , And Jung K . β – trace protein , cystatin c , β2 – microglobulin, And Creatinine Compared For Detecting Impaired Glomerular Filtration Rates In Children . Clinical Chemistry (2002 ) ; 48 :5 : 792-736 .

43. Solichova P , Novackova L , Ochmanova R , Stejkal D . Assessment Of Serum β-Trace Protein (BTP) Measurement In The Prediction Of Glomerular Filtration Rate . Comparison With Serum Cystatin C . Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub ( 2006) :150 (1) : 83 -84 .

44. Prim F , Althaus H , Jung K, Sinha p . βeta trace protein is not better than cystatin c as an indicator of reduced glomerular filtration rate . clinical chemistry (2001) ; 47 ,no. 12 :2181.

45. Beukmann CT. , cordon WC , kanaoka Y, Eguchi N , Marcheselli V L., Gerashchenko D M , Urade y ,Hayaishi O Bazan NG. Lypocalin – Type Prostaglandin D Synthase (β _ Trace )Is located in pigment Epithelial Cells of Rat Retina And Accumulation within Interphotoreceptor Matrix .The Journal Of Neuroscience (1996) ; 16(19) : 6119 – 6124.

46. White CA , Akbari A , Doucette S ,Fergusson D , Hussain N , Dinh L , Filler G , Lepage NKnoll GA . A Novel Equation To Estimate Glomerular Filtration Rate Using Beta –Trace protein . Clin Chem (2007) ; 53 no. 11 : 1965 – 1968 .

47. Donadio C , Lucchesi A , Donadio e , Giordani R. Serum Levels of Beta – trace protein and glomerular filtration rate – preliminary results. J Pharm Biomed Anal (2003) ; 32(4-5) : 1099 – 1104 .

48. Hoffmann A,Conradt HS , Gross G , Nimtz M Lottspeich F , and Wurster U . purification and chemical characterization of β- Trace protein from human cerebrospinal Fluid : Its Identification as From Human Cerebrospinal fluid : Its Identification As Prostaglandin D synthase . Jeurnal of Neurochemistry (1993) ; 61 no. 2.: 451 -465.

49. Kobata M , Shimizu A , Rinno H , Hamada C , Maeda K ,Horikoshi S , Tomino Y , Beta- Trace Protein A New Marker Of GFR, May Predict The Early Prognostic Stages Of Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy . J Clin Lab Anal (2004) ; 18 (4) : 237 -239 .

50. Hirawa N , Uehara Y , Yamakado M , Toya Y , Gomi T , Ikeda T , Eguchi Y , Takagi M , Oda H , Seiki K , Urade Y , Umemura S . Lipocalin – Type Prostaglandin D Synthase In Essential Hypertension . Hypertension (2002) ; 39 : 449 – 454 .

51. Nakayama H, Echizen H , Gomi T , Shibuya Y, Nakamura Y, Nakano K, Arashi H , Itai T, Ohnishi S, Tanaka M, Orii T. Urinary lipocalin-type prostaglandin D synthase: a potential marker for early gentamicin-induced renal damage?. Ther Drug Monit .(2009) Feb ; 31(1) : 126-30 .

52. Prim F , Althaus H , Birnbaum M , Jung K, Sinha P , Conradt H S . βeta Trace Protein In Serum : A Newmarker Of Glomerular Filtration Rate In The Creatinine Blind Range .Clinical Chemistry (1999) ; 45,No.4 :567 – 568

53. Melegos D N , Grass L , Pieratos A, Diamandis E P .Highly Elevated Levels Of Prostaglandin D Synthase In The Serum Of Patients With Renal Failure .

54. Gerhardt T , Poge U , Stoffel-Wagner , Klein B ,Klehr H , Sauerbruch T, Woitas RP . Serum Levels Of Beta –Trace protein and It's association to Diuresis in haemodialysis patients . Nephrol Dial Transplant (2008) ; 23: 309 -314.

55. Hirawa N, Uehara Y , Ikeda T , Gomi T , Homano K , Totsuka Y , Yamakado M , Takagi M , Eguchi N , Oda H , Seiki K , Nakajima H , Urada Y . Urinary Prostaglandin D Synthase (Beta –Trace ) Execretion Increases In The Early Stage Of Diabetes Mellitus . Nephron (2001) ; 87 (4) : 321-327 .

56. Eguchi Y . Eguchi N , Oda H , Seiki K , Kijima Y , Matsu –Ura Y , Urade Y ,Hayaishi O . Expression Of Prostaglandin D Synthase (β – trace )In Human Heart And It's Accumulation In The Coronary Circulation Of Angina Patients . Proc . Natl. Acad. Sci . Usa (1997) ; 94 : 14689 -14694 .

57. Mase M , Yamada K , Shimazu N , Seiki K , Oda H , Nakau H , Inui T , Li W , Eguchi N , Urade Y . Lipocalin Type Prostaglandin D Synthase ( Beta Trace ) In Cerebrospinal Fluid : A Useful Marker For The Diagnosis Of Normal Pressure Hydrocephalus . Neuroscience Research (2003) ;47 :455 - 459 .

58. Hoffmann A ,Nimtz M , Condrat H S . Molecular Characterization Of Beta- Trace Protein In Human Serum And Urine : A Potential Diagnostic Marker For Renal Disease . Glycobiology (1997) ; 7 (4) : 499 -506 .

59. Abbink F.C.H. , Laarman C. , Braam K , Wijk J. A. E. Van ., Kors W.A. , Bouman A.A. , Spreeuwenberg M.D. , Stoffel –Wagner B,Bokenkamp A .Beta –Trace Protein Is Not Superior To Cystatin C For The Estimation Of GFR In Patients Receiving Corticosteroids .Clinical Biochemistry (2008 ) ; 41 : 299 -305 .

60. Petereit H F , Bachmann G , Nekic M , Althaus H , Pukrop R . A New Nephelometric Assay for β-trace protein (Prostaglandin D Synthase )As An Indicator Of Liquorrhoea . J Nephrol Neurosurg Psychiatry (2001) ; 71 :347- 351.

61. Coll E , Botey A Avarez L , Poch E, Quinto L, Saurina A ,Vera M , Piera C, Darnell A . Serum Cystatin C As A New Marker For Non Invasive Estimation Of Glomerular Filtration Rate &A Marker For Early Impairment . Am J Kidney Dis (2000) ;36 : 29-34.

62. Newman D J , Thakkar H ,Grubb A O Robert G , Edwards , Wilkie M, White T, Price CP . Serum Cystatin C Measured By Automated Immunoassay :A More Sensitive Marker Of Changes In GFR Than Serum Creatinine . Kidney International (1995 );47 : 312-318 .

63. Risch L , Blumberg A , Huber A . Rapid And Accurate Assessment Of Glomerular Filtration Rate In Patients With Renal Transplants Using Serum Cystatin C .Nephrol Dial Transplant ( 1999) ;14 : 1991 – 1996 .

64. Grubb A ,Nyman U ,Bjork J , Lindstorm V, Rippe B , Sterner J, Christensson A . Simple Cystatine C Based Prediction Equation For Glomerular Filtration Rate Compared With The Modification Of Diet In Renal Disease Prediction Equation For Adults And The Schwartz And The Counahan – Barrett Prediction Equation For Children . Clinical Chemistry (2005 ) ; 51 : 8 : 1420 - 1431.

65. Kilpatrick E S ,Keevil B G,Addison G M . Does Adjustment Of GFR To Extracellular Fluid Volume Improve The Clinical Utility Of Cystatin C . Arch Dis Child (2000) ; 82 : 499 – 502 .

66. Demirtas S , Uzunoglu N,Can M ,Karaca L . Serum Cystatin C Levels In Gastric Cancer Patients : Scientific Letter . Turkiye Klinikleri J Med Sci (2007 ) ; 27 : 442 -444

67. Perlemoine C , Beauvieux MC , Baillet L , Barthes N , Derache P , Gin Henri . Interest Of Cystatin C In Screening Diabetic Patients For Early Impairment Of Renal Function . Metabolism (2003 ) :52 No. 10 : 1258 -1264 .

68. Mussap M ,Vestra M D , Fioretto P , Saller A , Varagnolo M , Nosadini R , Plebani M . Cystatin C Is A More Sensitive Marker Than Creatinin For The Estimation Of GFR IN Type 2 Diabetic Patients . Kidney International (2006) ; 61 : 1453 – 1461 .

69. Buysschaert M , Joudi I , Wallemacq P , Hermans Mp .Comparative Performance Of Serum Cystatin C Versus Serum Creatinine In Diabetic Subjects . Diabetes Metab (2003 ) ; 29 : 377 -383.

70. Perkins Ba , Nelson R G , Ostrander B , Bloush K L , Krolewski A S , Myers B D , Warram J H . Detection Of Renal Function Decline In Patients With Diabetes And Normal Or Elevated GFR By Serial Measurements Of Serum Cystatin C Concentration : Results Of A 4 - Years Follow – Up Study .

71. Tanaka T , Urade Y , Kimura H , Eguchi N , Akemi N , Hayaishi O . Lipocalin – Type Prostaglandin D Synthase (β- TRACE )is A Newly Recognized Type Of Retinoid Transporter . The Journal Of Biological Chemistry (1997) ;272 ,no. 20 : 15789 – 15795 .

72. Shimamoto S ,Yoshida T , Inui T , Gohda K , Kobayashi Y , Fojimori K , Tsurumura T , Kosuke A , Urade Y , Ohkubo T . NMR Solution Structure Of Lipocalin –Type Prostaglandin D Synthase . The Journal Of Biological Chemistry (2007) ; 282 ,No. 43 :31373 – 31379 .

73. Shimono K , Mohri I , Ozono K , Suzuki K, Urade Y , Taniike M . Lypocalin – Type Prostaglandin D Synthase (β _ Trace )Is Up Regulated In The α B –Crystaline –Positive Oligodendrocytes And Astrocytes In The Chronic Multiple Sclerosis . Neuropathology And Applied Neurobiology (2006) ; 32 : 64 -73.

74. Yamashima T , Sakuda K , Tohma Y , Yamashita J ,Oda H , Irikura D , Eguchi N, Beukmann CT. , Knaoka Y , Urade y , Hayaishi O . Prostaglandin D Synthase (β _ Trace ) In Human Arachnoid and meningioma cells : Roles as a cell marker or in Cerebrospinal Fluid Absorption , Tumorigenesis , and calcification process. The Journal Of Neuroscience (1997) ; 17(7) : 2376 – 2382.

75. Melegos DN ,Diamandis P , Oda H ,Urade Y , Hayaishi O . Immunofluorometric Assay of Prostaglandin D Synthase in human Tissue Extracts and fluids . clinical Chemistry (1996) ; 42:12: 1984 -1991.

76. Reiber H , Walther K , Althaus H . Beta –Trace protein as sensitive marker for CSF rhinorhea and CSF otorhea . Acta neurol scand (2003) ;108 : 359- 362 .

77. Tidman M , Sjostrom P , Jones I . A comparison of GFR estimating formulae based upon s- Cystatin C and s- Creatinine and a combination of the two . Nephrol Dial Transplant (2007) ; 0 : 1 – 7 .

78. Rich L, Drexel H , Huber AR , Differences in Glomerular filtration Rate Estimates By 2 Cystatin C – Based Equation . Clinical Chemistry (2005) ; 51 no.11: 2211-2212.

79. Stevens LA. , Coresh J , Greene T, Levey AS . Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate . N ENG J MED (2006) ;354;23: 2473 – 2483.

80. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O , Levin A . Screening For Renal Disease using serum Creatinine : Who are we missing ?. Nephrol Dial Transport (2001) ; 16 : 1042-1046.

81. Al Wakeel JS , Memon NA., Chaudhary AR , Mitwalli AH , Tarif N , Isnani A, Hammad D , Normal Reference Levels Of Serum Cystatin C In Saudi Adults . Saudi J Kidney Dis Transpl (2008) ;19(3) : 361 -370 .

82. Uhlmann EJ ., Hock KJ ., Issitt C , Sneeringer MR , Cervelli DR , Gorman RT , Scotte MG . Reference Intervals For Plasma Cystatin c In Healthy Volunteers and Renal Patients , As Measured by the Dade Behring BN II System and Correlation with Creatinine . Clinical Chemistry (2001); 47 no. 11 : 2031 – 2033

83. Sirwal IA, Khorshid A , Reshi R, Bhat MA ,Wani MM . Estimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) . JK Science (2004) ;6 no. 3 : 121-123

84. Rosenthal H , Marggraf G , Husing J , Goring F , Pietruk F, Janssen O, Philipp T, Kribben A . Early detection of acute renal failure by serum cystatin c . kidney Int ( 2004) ; 66(3) : 1115 – 1122.

85. Conti M, Mautereau S, Zater M , Lallali K , Durrbach A, Manivet p , Eschwege P, Loric S . Urinary Cystatin C as a specific marker of Tubular Dysfunction . Clinical Chemistry and laboratory medicine (2006) ; 44(3) :288-291.

86. Delanaya P , Radermecker R, Rorive M , Depas G , Kerzesinski JM . Indexing Glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading :concept and example . Nephrol Dial Transplant (2005) ; 20 : 2024 -2028.

87. Elshafie AI, El GhazaliG , Ronnelid J , VengeP. Cystatin C as a Marker of Immune Complex –Associated Renal Impairment In a Sudanese Population with Visceral Leishmaniasis . AM. J. Trop. Med .Hyg.(2006) ;75(5):864-868.

88. Keevil B G , Klipatrick E S , Nichols S P , Maylor P W . Biological Variation Of Cystatin C :Implications For The Assessment Of Glomerular Filtration Rate . Clinical Chemistry (1998);44 :7 : 1535 – 1539.

89. Hallberg P , Melhus H , Hansson L , Larsson A . Cystatin C Vs Creatinine As Markers Of Renal Function In Patients With Digoxin Treatment . Upsala Med Sci (2004);109 :247 -254 .

90. Du Bois D , Du Bois E F . Aformula To Estimate The Approximate Surface Area If Height And Weight Are Known . Arch Intern Med (1916) ; 17: 863-871.

91. Grubb A ,Lofberg H . Human Gamma –Trace , A Basic Microprotein Amino Acid Sequence &Presence In The Adenohypophysis . Proc Natl Acad Sci USA (1982) ;79 :3024-3027 .

92. National Kidney Foundation : K/ DOQI . Clinical Practice guide line to define chronic kidney disease : evaluation classification and stratification . Am J Kidney Dis( 2002) ; 39[supp 1] : s1-s266.

93. الحاج خلف ابراهيم . تحري بعض عوامل الخطورة القلبية عند مرضى القصور الكلوي المزمن . رسالة ماجستير (2003) جامعة دمشق : 1-130 .